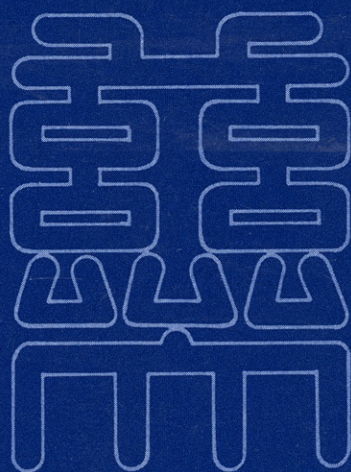


# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



1995



# 東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 15 号

平成 7 年 4 月 ~ 平成 8 年 3 月

(1995 年 4 月 ~ 1996 年 3 月)

1 9 9 5

# ま え が き

学長 岡村哲夫

本版は東京慈恵会医科大学教育・研究年報の1995年版（平成7年版）であり、通算第15号になります。

大学が教育と研究とを自主性をもって遂行できるのは、社会がこれらを大学に負託していることに依ります。教育と研究の成果を公表することはこの負託に応えることであり、大学の義務であります。したがってこの年報は大学の自己点検・評価の資料であるだけでなく、第三者評価を受けるべきものでもあります。

内容は大きく教育関係と研究関係とから成ります。

教育関係では昨年度に引き続き行ってきたカリキュラムの改革は、いよいよ平成8年度から実施すべく、最終段階の作業にはいりました。研究関係では過去の版に準じて、各講座ならびに各研究室の主要業績が掲載されております。本版に掲載されていない業績に関しては、それぞれの講座などから刊行される年報を参照されるよう希望します。学内共同研究と学外共同研究も掲載されています。

この年報を通覧すると、各講座、各研究室の研究内容の年々の推移、充実・発展、あるいは主任教授の交替に伴う若干の変化、さらに学内あるいは学外共同研究の着実な成果などをよく理解できます。また自己の研究を発展させるためにジョイントすべき講座なり研究室を発見することに役立ちます。すなわち、本版は単なる記録に留まらず、相互理解に役立ち、また将来の研究発展への鍵を提供しうるものであります。

最後に執筆、編集、また校正に多大の御努力を尽くされた方々に、大いなる敬意をばらうとともに、本年報が今後とも継続するよう御協力・御尽力をお願い致します。

## 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6年、平成7年、平成7年度を、それぞれ1994あるいは'94年、'95年、'95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〕	青戸病院外科学……………〔青 外〕
解剖学第2……………〔解 2〕	第三病院外科学……………〔三 病 外〕
生理学第1……………〔生 1〕	整形外科学……………〔整 形〕
生理学第2……………〔生 2〕	脳神経外科学……………〔脳 外〕
生化学第1……………〔生 化 1〕	形成外科学……………〔形 成〕
生化学第2……………〔生 化 2〕	心臓外科学……………〔心 外〕
薬理学第1……………〔薬 1〕	産婦人科学……………〔産 婦〕
薬理学第2……………〔薬 2〕	泌尿器科学……………〔 泌 〕
病理学第1・第2……………〔病 理〕	眼科学……………〔 眼 〕
微生物学第1……………〔微 1〕	耳鼻咽喉科学……………〔耳 鼻〕
微生物学第2……………〔微 2〕	麻酔科学……………〔麻 酔〕
環境保健医学……………〔環 保 医〕	リハビリテーション医学……………〔リハ 〕
法医学……………〔法 医〕	内視鏡科……………〔内 視〕
熱帯医学……………〔熱 医〕	柏病院総合内科……………〔柏 内〕
臨床検査医学……………〔臨 検〕	柏病院救急診療部……………〔柏 救〕
内科学第1……………〔内 1〕	歯科……………〔 歯 〕
内科学第2……………〔内 2〕	輸血部……………〔輸 血〕
内科学第3……………〔内 3〕	DNA 医学研究所……………〔D N A〕
内科学第4……………〔内 4〕	実験動物施設……………〔実 動〕
青戸病院内科学……………〔青 内〕	アイソトープ実験施設……………〔 R I 〕
第三病院内科学第1……………〔三病内1〕	神経病理……………〔神 研〕
第三病院内科学第2……………〔三病内2〕	医用エンジニアリング……………〔 ME 〕
精神医学……………〔精 神〕	薬物治療学……………〔薬 治〕
小児科学……………〔小 児〕	体力医学……………〔体 力〕
皮膚科学……………〔 皮 〕	宇宙航空医学……………〔宇 宙〕
放射線医学……………〔 放 〕	健康医学センター……………〔健 医〕
外科学第1……………〔外 1〕	医学科国領校……………〔医 国 領〕
外科学第2……………〔外 2〕	看護学科……………〔看 護 学〕



# 目 次

まえがき	学長 岡村哲夫	
凡 例		
学事報告		1
医学科	教学委員長 山下 廣	1
看護学科	教学委員長 斎藤 禮子	3
カリキュラムの変遷と現状		4
医学科西新橋校	教学委員長 山下 廣	4
国領校	副教学委員長 衣笠 泰生	7
看護学科	学科長 吉武 香代子	8
大学院	大学院委員長 岡村 哲夫	10
医学情報センターの年間報告	センター長 牛込 新一郎	14
図書館		
国領分館		
標本館		
史料室		
写真室		
生涯教育センターの年間報告	センター長 前川 喜平	19
東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）の年間報告	編集委員長 藍澤 茂雄	20
Jikeikai Medical Journal (JMJ) の年間報告	編集委員長 大野 典也	21
講座，研究部および研究室の主要研究業績		22
〈医 学 科〉		
講座（特設診療科を含む）		
基礎医学		22
解剖学第1	教授 山下 廣	22
解剖学第2	教授 石川 博	25
生理学第1	教授 馬詰 良樹	28
生理学第2	教授 栗原 敏	30
生化学第1	教授 大川 清	33
生化学第2	教授 林 伸一	35
薬理学第1	教授 川村 将弘	38
薬理学第2	教授 川村 将弘	40
病理学第1	教授 牛込 新一郎	42
病理学第2	教授 藍澤 茂雄	42
微生物学第1	教授 大野 典也	50
微生物学第2	教授 益田 昭吾	53
環境保健医学	教授 清水 英佑	56
法医学	教授 高津 光洋	60
熱帯医学	教授 大友 弘士	63
臨床検査医学	教授 町田 勝彦	66
臨床医学		71
内科学第1	教授 戸田 剛太郎	71
内科学第2	教授 酒井 紀	76
内科学第3	教授 酒井 紀	82
内科学第4	教授 望月 正武	87
青戸病院内科学	教授 望月 正武	91
第三病院内科学第1	教授 田中 照二	96
第三病院内科学第2	教授 岡野 弘	100
精神医学	教授 牛島 定信	103

小児科学	教授	前川喜平	108
皮膚科学	教授	新村真人	113
放射線医学	教授	川上憲司	117
外科学第1	教授	伊坪喜八郎	121
外科学第2	教授	青木照明	126
青戸病院外科学	教授	高橋宣胖	130
第三病院外科学	教授	伊坪喜八郎	132
整形外科	教授	藤井克之	134
脳神経外科学	教授	阿部俊昭	138
形成外科学	教授	児島忠雄	142
心臓外科学	教授	黒澤博身	146
産婦人科学	教授	田中忠夫	150
泌尿器科学	教授	大石幸彦	155
眼科学	教授	北原健二	159
耳鼻咽喉科学	教授	森山寛	162
麻酔科学	教授	天木嘉清	167
リハビリテーション医学	教授	米本恭三	170
内視鏡科	教授	鈴木博昭	175
柏病院総合内科	教授	渡邊禮次郎	177
柏病院救急診療部	助教授	中村紀夫	181
歯科	教授	田辺晴康	183
輸血部	助教授	星順隆	186
総合医科学研究センター			189
DNA 医学研究所	所長	大野典也	189
遺伝子治療研究部門			
悪性腫瘍治療研究部門			
分子細胞生物学研究部門			
分子遺伝学研究部門			
分子免疫学研究部門			
医学情報センター分室			
神経科学研究部・神経病理	教授	田中順一	199
医用エンジニアリング	教授	高津光洋	201
薬物治療学	助教授	景山茂	204
実験動物施設	施設長	林伸一	205
アイソトープ施設	施設長	川上憲司	207
研究室			209
体力医学	教授	米本恭三	209
宇宙航空医学	教授	酒井紀	211
健康医学センター	センター長	大嶋襄	213
健康医学科			
スポーツ医学科			
医学科国領校			217
〈看護学科〉			224
その他			230
医学研究審査の年間報告	医学研究審査委員長	林伸一	230
学内・学外共同研究	学長	岡村哲夫	231
あとがき	編集委員	栗原敏	235
索引			236

# 学 事 報 告

## 医 学 科

教学委員長 山 下 廣

### 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19日、旧学制の大学令により東京慈恵会医科大学となった。

戦後、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3月、大学院医学研究科博士課程の設置が認可された。昭和35年1月、医学進学課程の設置が認可され、同年4月より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、大学設置基準等が改正され、進学課程、専門課程という名称を廃止し、進学課程は医学科国領校、専門課程は西新橋校と呼称し、6年一貫教育となった。卒業式と同時に進学課程修了式は廃止し、2年から3年への進級とし、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。

本学医学部の中に平成4年4月より医学部看護学科が開設された。

### 2. 歴代校長並びに学長

歴代校長並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
第二代校長	実吉 安純	
初代学長	金杉英五郎	
第二代学長	高木 喜寛	
第三代学長	永山 武美	
第四代学長	寺田 正中	
第五代学長	矢崎 芳夫	
第六代学長	樋口 一成	
第七代学長	名取 禮二	
第八代学長	阿部 正和	
第九代学長	岡村 哲夫	平成4年12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望月雅子以下109人で、男子90人、女子19人である。明治14年の本学創立以来の卒業生総数は11,320人となった。

### 4. 教職員並びに学生数

平成8年2月1日現在の教員・研究者数は2,494人で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	29人
教授	140人
助教授	116人
講師	526人
助手	1,122人
専攻生	112人
研究生	73人
医員	376人

一般職員は4,071人である。

平成8年2月1日現在の学生数は大学院生52人、医学科学生653人、計705人である。

### 5. 教授・助教授の委嘱

平成7年度における教授、助教授の委嘱は次の通りである。

教授委嘱

川上 憲司	放射線医学	平7.8.1
藤井 克之	整形外科学	平7.8.1
田中 忠夫	産婦人科学	平7.8.1

教授（定員外）委嘱

平井 勝也	外科学第2	平7.4.1
村上 安子	生化学第2	平7.5.1
酒井 聡一	内科学第2	平7.5.1
北島 武之	内科学第2	平7.5.1
梅澤 祐二	耳鼻咽喉科学	平7.6.1

客員教授委嘱

磯貝 行秀	大学直属	平7.4.1
寺島 芳輝	大学直属	平7.4.1
内田 豊	大学直属	平7.5.1



柏崎 修 大学直属 平7.6.1  
結城 研二 脳神経外科学 平7.6.1  
(富士市立中央病院)

#### 助教授委嘱

小川 武希 脳神経外科学 平7.4.1  
松永 貞一 臨床検査医学 平7.5.1  
景山 茂 薬物治療学研究室 平7.8.1

#### 助教授(定員外)委嘱

久保 宏隆 外科学第2 平7.4.1  
田嶋 尚子 内科学第3 平7.7.1  
阪本 要一 柏病院総合内科 平7.11.1

#### 助教授(派遣中)委嘱

阿部 紀正 外科学第1 平7.7.1  
(神奈川県衛生看護専門学校附属病院)  
仲田浄次郎 泌尿器科学 平7.8.1  
(大森赤十字病院)  
北川 道弘 産婦人科学 平7.10.1  
(国立大蔵病院)  
高坂 哲 泌尿器科学 平7.10.1  
(東京都総合リハビリテーション病院)  
五百蔵一男 歯科 平8.1.1  
(町田市民病院)

なお、平成7年3月31日付で定年退任された望月幸夫教授に、平成7年4月1日付で名誉教授の称号を、また同日付で定年退任された室田景久教授に客員教授の称号をお贈りした。

## 6. 慈大賞、基礎賞、臨床賞

慈大賞は、成績最優秀学生に毎卒業時に授与される賞で、前年度までに52人に授与され、本年度は、望月雅子に授与された。

基礎賞及び臨床賞は基礎及び臨床の各成績最優秀の学生に卒業時に授与される賞で、前年度までに131人に授与され、本年度の基礎賞は北田容章に、臨床賞は南井孝介に、また同窓会賞は天野克之に授与

された。

## 7. 大学院修了者

平成7年3月～平成8年2月までの大学院修了者は10人で、大学院設置以来現在までの修了者は649人である。

## 8. 学位受領者

平成7年3月～平成8年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め91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5,473人である。

## 9. 解剖体数

平成7年10月28日、第91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292体、法理解剖139体、系統解剖47体、計478体である。現在までの本学取扱解剖体数は25,911体である。

## 10. 附属病院

大正11年2月、東京病院が本学の附属病院となり、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月に都下狛江に第三病院が開設され、同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386床、第三病院636床、柏病院635床合計2,733床である。

附属病院の初代院長は高木喜寛教授であった。現在の附属病院長は酒井 紀教授である。

# 看護学科

教学委員長 齋藤 禮子

## 1. 本学科の沿革

昭和61年11月25日、医学部教授会において、学長より、慈恵における看護教育のレベルアップに関する検討が諮問された。

昭和61年12月、「慈恵における看護教育レベルアップに関する調査検討委員会」が設置され、看護学科開設に関する検討が開始された。

昭和62年10月、「医学部看護学科設置準備委員会」（委員長 馬詰良樹教授）が設置され、開設に向けての検討が開始された。

昭和63年9月、「医学部看護学科設置準備室」が設置され、開設に向けての具体的な作業が開始された。

平成2年9月、看護学科校舎の建築に着工した。

平成3年7月、吉武香代子が看護学科設置準備室長として着任した。

平成3年12月20日、文部省より看護学科設置が許可された。

平成4年1月24日、開学式が行われた。

平成4年2月、第1回の入学試験が行われた。

## 2. 学科長

初代 吉武香代子 平4.1.1 就任

## 3. 卒業者

本年度卒業に必要な単位を修得し、卒業証書を授与された者は、綾部由紀子以下29人で、女子29人である。看護学科1期生としての卒業である。

## 4. 教職員ならびに学生数

平成8年2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	5人
助教授	3人
講師	7人
助手	10人

平成7年2月1日現在の看護学科学生数は全学年で124人である。

## 5. 教授・助教授の委嘱

平成7年度における教授・助教授の委嘱は次のとおりである。

助教授委嘱

高橋 照子 精神看護学 平7.8.1

## 6. 慈大賞

慈大賞は成績優秀な学生に授与される賞で、本年度は竹野加奈子に授与された。

同窓会賞は清水あゆみに授与された。

# カリキュラムの変遷と現状

## 医学科西新橋校

教学委員長 山下 廣

### 1. 教学委員会

6年一貫教育の原則を受けて、平成7年度は毎月2回西新橋校で国領校教学委員を交え、医学科教学委員会として合同で行われることになった。

医学科教学委員会の構成は国領校選出委員5名、西新橋校選出12名、計17名であり、その下部機構と役割分担は以下の通りで運営された。

医学科教学委員会：山下 廣(教学委員長)、衣笠泰生(副教学委員長)、川村将弘(学生部長)、高橋知義(副学生部長)、藏原惟治(カリキュラム副委員長)、田村圭司(1年担当)、寺坂 治(2年担当)、馬詰良樹(3年担当)、牛込新一郎(4年担当、CPC委員長)、黒沢博身(5年担当、臨床総合試験委員長)、北原健二(6年担当、病院実習担当)、高津光洋(カリキュラム委員長、基礎医学演習委員長)、大野典也(教育施設拡充委員長、基礎医学実習委員長)、戸田剛太郎(臨床実習教育委員長、学生保健指導委員長)、前川喜平(卒前教育問題担当)、山崎洋次(臨床総合試験担当)、牛島定信(学生相談室長)

### 2. 平成7年度医学科の進級、卒業者

1年：進級101人、留年4人  
2年：進級105人、留年3人  
3年：進級99人、留年11人  
4年：進級105人、留年0人  
5年：進級114人、留年0人  
6年：卒業109人、留年1人、退学1人

なお、6年生の退学者は在籍期間12年以内とする学則の規定に基づくもので、本人および保証人連名で退学届が提出されたためである。

### 3. カリキュラム改訂の経過

6年一貫教育の実施にあたり、卒前教育検討委員会より提出された最終答申および百年記念事業委員会よりの中間答申「本学の個性化および活性化のための方策について」にもとづき、平成8年度より新カリキュラム実施が教授会で提案、決定され、具体

化した。

その後、この決定のもとカリキュラム改訂、進行に関する教学委員会議案が教授会に提出され、承認された。カリキュラム委員会を中心にカリキュラム改編について本格的な検討・論議が始まり、平成8年度1年生より新カリキュラムでスタートする移行カリキュラムの作成を開始し、平成7年9月6年一貫のカリキュラム(案)および平成8年度移行カリキュラム(案)が教授会に提出され、承認された。

### 4. 教学委員と学生会委員との懇談会

本年度第1回は平成7年6月21日(水)に開催された。学生会からの主な報告は、1)平成7年度上半期活動状況、2)新入生のクラブ勧誘(方法、時期など)および入部状況、とくにクラブ勧誘(1年生対象)に関するアンケートの集計結果、3)第36回京都府立医大戦の成績、4)第38回東日本医科学生総合体育体会の成績、などである。次いで、次期学生会役員ならびに各専門委員会の委員長が紹介された。学生よりの要望事項としては、1)第三病院で行っているボランティア活動およびコンサートについて協力・バックアップしてほしい、などがあった。

第2回は平成7年10月31日(火)に行われた。学生会よりの主な報告は、1)平成7年度下半期活動状況、2)学生会アンケート結果報告(1-4年生対象)、3)第38回東医体成績、4)学生会会計報告、5)愛宕祭の報告、などである。

教学委員側から平成8年度1年生より新カリキュラムが実施され、2~6年は移行カリキュラムでの学習が始まることに特に関心された。

### 5. 第11回 Teacher Training

平成7年7月27日(木)、28日(金)に東京ガーデンパレスにおいて高津光洋教授を実行委員長として行われた。テーマは第10回と同じ「カリキュラムプランニング」で、ワークショップ形式で行われた。参加者は西新橋校基礎系6人、同臨床系13人、ほか



に実行委員 14 人、学事課 3 人であった。参加者には全員に岡村哲夫学長より修了証書が授与された。

修了証書を授与された者：福島 統、竹森 重、松藤千弥、堀 誠治、酒田昭彦、松永貞一、本田英比古、浅野次義、稲葉義方、兼平千裕、藤田哲二、柵山年和、三森教雄、小川武希、森田紀代造、赤坂雄一郎、中島庸也、福田千晶、藤瀬清隆(以上 19 人)。

## 6. カリキュラム特別検討会

### 1) 第 14 回カリキュラム特別検討会

平成 7 年 11 月 29 日(水)、主題「慈恵医大新カリキュラムにおける人間学(総合教育に改称)のあり方—人間が人間らしく生きるための学、医学、そのためのカリキュラム—」であり、田嶋尚子、福島 統両名の司会で行われた。

基調講演として「医学教育における教養教育のあり方」と題し、植村研一教授(浜松医大・脳外)が行った。

演者と演題主旨

1. 福島 統：本討論会の主旨と流れ、および総合討論での論点の概説
2. 藏原惟治：人間学ユニットでの実際の問題点、本校での現状と問題点、そして将来展望
3. 川口良人：臨床医として人間学教育に望むもの、実地臨床医として、また臨床実習、研修医指導者として学生に求めるもの
4. 北田容章(医学科 6 年生)：専門課程教育を受けて思う一般教養教育

として各氏が考えを述べられた。総合討論の後、岡村学長のまとめをもって会は盛会のうちに終了した。

### 2) 第 15 回カリキュラム特別検討会

平成 8 年 3 月 15 日(金)、主題「慈恵医大新カリキュラムについて」であり、第 1 部は栗原 敏、第 2 部は田嶋尚子両名が、第 3 部は藏原惟治、川口良人の両名の司会で行われた。新カリキュラムの説明を高津光洋カリキュラム委員長が行い、第 3 部の討論会の主題は「卒前医学教育カリキュラムにおける人文・社会科学教育の意義と目的」であっ。

演題と演者

1. 「総合教育の立場から」：村上義和
2. 「学生の立場から」：瀬田 拓(5 年生)  
窪田忠夫(5 年生)

活発な討論のもと盛会のうちに終了した。

## 7. 学生病院実習

平成 7 年度の病院実習参加者は、春季は病院に 22

人、家庭医に 4 人の計 26 人であり、夏季は病院に 56 人、家庭医に 6 人の計 62 人の学生が実習に参加した。

## 8. 医師国家試験

第 90 回医師国家試験は、平成 8 年 3 月 16 日、17 日の両日に行われた。

本学の受験者は 116 人、合格者 112 人、合格率 96.6%(全国平均 89.3%)であった。このうち平成 7 年度の新卒者については、109 人中合格者 106 人、合格率 97.2%(全国平均 93.2%)、既卒者 7 人、合格者 6 人、合格率 85.7%(全国平均 65.2%)であった。昨年より合格率(昨年 91.5%)が上昇している。

国家試験の出題方式が変わったが、今後とも注目し、臨床総合試験とも関連して討論した。

## 9. 退任記念講義

平成 8 年 1 月 31 日(水)午後 3 時より、中央講堂において行われた。本年は伊坪喜八郎教授お一人であり、その演題は「慈恵医大外科の歴史と将来展望 Manus manum lavat」と題するものであり、退任にあたり学生諸君、教員に伝えたい胸の内を吐露された。聴講の機会を得た多くの学生、教員は深い感銘を受けた。

次いで本年度で定年退任となる吉葉繁雄教授、桜井 進教授、大畠 襄教授、赤塚順一教授、湯田康正教授の略歴紹介があり、岡村哲夫学長より挨拶と記念品贈呈が行われた。また、学生会より記念品および花束贈呈、同窓会諸川 薫会長および父兄会大橋克洋会長より記念品贈呈があった。引き続き 6 教授を囲み、退任記念パーティーが大学 2 号館 10 階中ホールで、多くの教室同窓の先生も参集され盛大に行われた。

## 10. その他の報告事項

### 1) 第 15 回国内医科大学視察と討論の会

平成 7 年 9 月 7 日(木)、8 日(金)の両日、高知医科大学で行われ、主題の関係よりして、大野典也教授、山崎洋次助教授の 2 名が参加した。

### 2) 新入生オリエンテーション

新 1 年生のオリエンテーションは、平成 7 年 4 月 8 日(土)～11 日(火)までの 3 日間の日程で行われた。多くの中堅医師がタスクホースとして参加して行われ、患者さんもグループ討議に参加していただいたが、新入生に与えたインパクトは大きかった。

なお、平成 8 年度のオリエンテーションについて計画の変更が論議され、検討されることになった。

- 3) 卒後オリエンテーション  
例年どおり、第1回目は6月17日(土)に、第2回目は10月20日(金)に行われた。
- 4) 日本私学振興財団の平成7年度私立大学経常

費補助金特別補助のうち、個性化推進特別補助(特色ある教育研究)について、高津光洋教授より申請された「6年一貫教育における小グループ教育の充実、拡大に関する研究」が受理された。

# 医 学 科 国 領 校

副教学委員長 衣 笠 泰 生

6年一貫教育の実施に伴い、平成7年4月より、国領校・西新橋校の教学委員会が一本化された。西新橋校で月2回開催され、国領校教学委員も毎回参加することになった。

しかし、教授会議が従来通り国領校・西新橋校とで別々に開催されているため、便宜上国領校教学委員会を月1回開催した。

国領校の各委員会等の委員は次の通りである。

教学委員会：衣笠泰生（副教学委員長）、高橋知義（副学生部長）、藏原惟治（カリキュラム副委員長）、田村圭司（1年担当）、寺坂 治（2年担当、一般教育実習委員長）

カリキュラム委員会：藏原惟治（カリキュラム副委員長）、花岡炳雄、村上義和、高橋知義

学生保健指導委員会：田中照二（学生保健指導副委員長）、外丸晃久、中村 敬

実習委員会：寺坂 治（実習委員長）

医学情報センター図書館国領分館長：  
深川ゆかり（看護学科・教授）

本年度の人事異動は次の通りである。

新任：講師（非常勤）佐藤豊道（社会福祉）  
（平成7年4月1日付）

講師（非常勤）吉江正雄（英語）  
（平成7年4月1日付）

講師（非常勤）藏方宏昌（医史学）  
（平成7年4月1日付）

退任：助手 矢永誠人（化学）  
（平成8年3月31日付）

講師（非常勤）熊岡洋一（経済学）  
（平成8年3月31日付）

講師（非常勤）坂口尚史（ドイツ語）  
（平成8年3月31日付）

講師（非常勤）近久芳昭（電磁気学・生物

学特論）

（平成8年3月31日付）

講師（非常勤）橋田ちせ（保健体育講義）

（平成8年3月31日付）

平成7年度入学者は105人、1学年在籍者105人、2学年在籍者108人である。入学式は4月7日（金）、オリエンテーションは4月8日、11日国領校、10日西新橋校の3日間行われ、4月11日（火）には虎ノ門パストラルで学生会主催の新入生歓迎会が行われた。6月14日（水）に新入生オリエンテーションの反省会ならびに懇談会を開催した。

第11回 Teacher Trainingは7月27日（木）、28日（金）の両日東京ガーデンパレスで行われ、実行委員として花岡炳雄教授が参加した。28日の総合討論には、国領校教員も多数参加した。

8月26日（土）に大学説明会を西新橋校中央講堂において開催し、受験生ならびにその父兄等が多数参加した。

第14回カリキュラム特別検討会は11月29日（水）に西新橋校で開催され、演題は「慈恵医大新カリキュラムにおける人間学のあり方」―人間が人間らしく生きるための学、医学、そのためのカリキュラム―について行われ、国領校教員も多数参加した。

本年度の特別講義は次の通り行われた。

7月5日（水）近藤 勇名誉教授  
「科学における個性の発現」

12月6日（水）徳留三俊名誉教授  
「研究生活50年の回顧」

医学概論の一環としての医学科1年の病院見学は6月に5回行われた。学生の健康管理はすべて第三病院で行っている。第三病院幹部職員と国領校教職員との懇談会を7月12日（水）に行った。

春季父兄会総会は6月3日（土）に西新橋校で、秋季父兄会総会は10月28日（土）に国領校で行われた。国領校で行われた父兄との懇談会には専任教員全員が参加した。



# 看護学科

学科長 吉武 香代子  
教学委員長 斎藤 禮子

## 1. 各種委員会の構成

各種委員会の任期は大部分が2年であるため、委員の多くは新任され、または留任して新たな任期に入った。

教学委員長 斎藤 禮子  
教学委員 寺崎 明美  
佐々木三男  
深川ゆかり

学生部長 寺崎 明美

図書委員会：委員長 深川ゆかり  
(国領分館長 兼任)

学生保健指導委員会：委員長 佐々木三男

臨床実習委員会：委員長 寺崎 明美

実習室運営委員会：委員長 芳賀佐和子

本学科においては教学委員の学年担当をおかず、別に各学年にアドバイザーをおいている。

1 学年担当 櫻井美代子

2 学年担当 濱中喜代

3 学年担当 小玉敏江

平成7年度には、下記の臨時委員会またはワーキンググループが設置され任務を遂行した。

カリキュラム検討委員会：委員長 斎藤禮子

第2次カリキュラム推進委員会：

委員長 吉武香代子

## 2. カリキュラム検討委員会の活動と経過

平成6年度カリキュラム検討委員会は、平成8年度入学生から適用される新カリキュラムに向けて、主として一般教育科目と専門基礎科目の検討を行い、平成7年3月に答申が行われた。平成7年度には、看護専門科目の検討を行うために、第1次委員会のメンバーである委員長斎藤禮子教授、委員寺崎明美教授、深川ゆかり教授、小玉敏江助教授に新しいメンバーとして芳賀佐和子講師1名を加えて第2次カリキュラム委員会を発足させた。学科長は引き続きオブザーバーとして参加した。ただし、1期生はまだ開学時のカリキュラムによって学習中でありカリキュラムの評価には至っていないため、看護専門

科目の改訂は小規模とすることが方針として示され、結果としては一部の科目名の変更にとどまった。本格的な改訂は近い将来に改めて検討する課題として持ち越すことになった。

カリキュラムの検討と平行して、新カリキュラムの具体化に向け、学科長がカリキュラム推進委員長となって医学科国領校との折衝、および専門基礎科目担当の医学科各教授との細部にわたる折衝を行った。その結果、平成8年度入学の5期生から全面的に新カリキュラム、平成7年度入学の4期生の第2学年(平成8年度)の専門基礎科目については、大部分について前倒し扱いとし、一部分は選択科目として新カリキュラムに準ずる教育を行うこととなった。

両委員会とも、役割を終了して平成7年度中に解散した。

(文責 学科長 吉武香代子)

## 3. 入学式およびオリエンテーション

平成7年度の入学式は、医学科と合同で西新橋校において行われ、その後国領キャンパスに移動して父母との懇親会および父母へのオリエンテーションを行った。

新入生へのオリエンテーションは、4月10日(月)、11日(火)の2日間、2・3年生は4月10日、4年生は4月7日(金)にそれぞれ行った。

## 4. 看護学科1・2年生の一般教育科目履修状況

### ① 1年生

自然科学系科目：数学、物理学および実習、生物學および実習、化学および実習、計17単位(いずれも看護学科単独)を全員が選択履修した。

人文・社会系科目：心理学(医学科と共修)を32人全員が選択履修した。

必修科目以外の人文・社会科目は4科目選択履修したもの7人、3科目選択履修したもの25人であった。

### ② 2年生

自然科学系科目の履修は1年生で終了。

人文・社会科学系の社会福祉（医学科と共修）は看護学科では必修指定であり、27人全員が履修した。他の科目の選択は1科目のみ4人であった。

一般教養演習（医学科と共修）の選択は12人であった。

## 5. 専門教育科目の進捗状況

専門教育科目は、7領域の科目が4年後学期までに実習を含めてすべて開講された。基礎看護学および臨床看護学6領域、即ち成人、老人、精神、小児、母性および地域看護学である。

看護学演習は選択科目として3年後学期および4年後学期に開講され、1単位30時間を終了した。成人、老人、精神、小児、母性および地域の各看護学演習6科目中から1科目以上選択と規定されている科目である。

## 6. 見学実習、実習、研修等

### ① 見学実習

看護学概論学習の一環として、平成7年7月14日（金）8時～12時の4時間、慈恵医大第三病院看護部の協力を得て、1年生32人が見学実習を行った。看護学科教員6人が同行した。

### ② 一泊研修

見学実習終了後の7月14日夕刻より、埼玉県嵐山町の国立婦人教育会館において、看護学科1年生32人の一泊研修を行った。見学実習の反省、総括を行うとともに、自然の中で学生相互、および教員と学生間の親睦のために有意義であった。看護学科教員6人が同行した。

### ③ 基礎看護実習 I

2年生（3期生）にとっての最初の臨床実習である基礎看護実習 I（1単位）を、平成7年10月2日（月）～6日（金）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27人を5グループ編成とし、看護学科教員5人が同行して指導を行った。

### ④ 基礎看護実習 II

2年生（3期生）の基礎看護実習 II（2単位）を平成8年2月19日（月）より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27人を5グループ編成とし、看護学科教員5名が同行して指導を行った。

同じく基礎看護実習 II として、3年生（2期生）の

実習を平成7年10月8日（木）から11月17日（金）の週2日、木金を5週間にわたり、第三病院で実施した。学生35人を6グループに分け教員6人が指導に当たった。教育をより有効にし、また学生の学習負担の均等化をはかるために、文部省に提出したカリキュラムの変更に該当しない範囲で開講時期の移動を行ったためである。

### ⑤ 老人・成人看護実習

平成7年11月23日（木）より平成8年1月26日（金）までの週2日、8週にわたり、3年生（2期生）の老人・成人看護実習（老人看護実習2単位、成人看護実習1単位、計3単位）を慈恵医大第三病院において行った。学生35人を7グループ編成とし、成人看護学および老人看護学グループの教員7人全員で指導を行った。

### ⑥ 領域別看護実習

4年生（1期生）の各領域別看護実習である成人・老人・精神・小児・母性・地域看護実習が、平成7年4月10日から平成7年10月20日まで夏期休業をはさんで行われた。4年生30人を6グループに編成し、1グループ5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第三病院で、その他、本院、地域の保健施設、および他施設において実施された。

### ⑦ 総合実習

4年生（1期生）の総合実習が平成7年11月20日（月）から平成8年12月1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、実習施設は第三病院、本院、青戸病院、地域の諸施設であった。

## 7. 卒業研究

4年生（1期生）の卒業研究が平成7年11月4日（月）から平成8年2月9日の期間に実施された。平成8年2月3日（土）に学生それぞれの研究成果の発表が行われた。

## 8. 戴帽式

平成7年9月29日（金）に2年生（3期生）27人の看護学科第2回戴帽式を行った。学生はオリジナルの「誓いの言葉」を述べて看護婦を目指しての新たな一歩を踏み出した。

（文責 教学委員長 斎藤禮子）

# 大 学 院

大学院委員長 岡 村 哲 夫  
委員 林 伸 一

現在の医学科大学院は、昭和 60 年 4 月 1 日に新しく発足したもので、基本的には、基礎医学および臨床医学における優れた研究者養成を主目的とするものである。

修業年限は、4 年を標準とする。

本年度も例年のごとく第 1 年次は教育を目的とする期間で、共通カリキュラム 3 ケ月、および選択カリキュラム 9 ケ月を履修した。そして 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 11 月に実施し、平成元年 4 月より新しい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 7 年度入学者選抜および入学生

1) 入学試験：出願期間は平成 7 年 1 月 9 日から 2 月 17 日までであり、平成 7 年 3 月 8 日午前小論文および外国語試験（英・独語、または英・仏語）、午後身体検査および面接が行われた。

2) 定員：原則として各講座 1 名を基本に 4 学年あわせて 4 名までとした昨年の取り決めを見直し、4 学年あわせて 5 名以上となる講座についても、成績優秀の場合は合格とした。(文部省視学委員による実地視察の際、大学院生を増やすことの指摘があった)

3) 入学生および派遣科：平成 7 年度の大学院 1 年生の氏名および派遣科教室、選択カリキュラムの再派遣科教室および履修テーマは次の如くである。

平成 7 年度 大学院 1 年生選択カリキュラム履修テーマ一覧表

氏 名	派 遣 科	再 派 遣 科	履 修 テ ー マ	指 導 教 員
田代 倫子	生 理 学 第 2	生 理 学 第 2	平滑筋細胞内 Ca <sup>2+</sup> 測定法	栗原 敏教授
千種 美好	病 理 学 第 2	DNA医学研究所 分子細胞生物学 研 究 部 門	Cytokine 遺伝子導入による腫瘍特異的 CTL 誘導	田中 寿子教授
今澤 俊之	細 菌 学 第 1	細 菌 学 第 1	腎疾患の遺伝子治療	大野 典也教授
宮越 雄一	環 境 保 健 医 学	環 境 保 健 医 学	化学物質の神経毒性に関する研究	清水 英佑教授
酒井 毅	内 科 学 第 2	DNA医学研究所 分子細胞生物学 研 究 部 門	進行性腎障害における間質病変の形成と fibrogenesis に関する研究	田中 寿子教授
石川 悦久	内 科 学 第 2	病 理 学 第 2	腎疾患の発症と進展に関する研究	藍沢 茂雄教授
金月 勇	内 科 学 第 3	DNA医学研究所 分子免疫学 研 究 部 門	リンパ球の細胞生物学的解析	斎藤 三郎講師
石川 哲也	青戸病院内科学	生 理 学 第 2	心筋細胞内 Ca <sup>2+</sup> の測定法	栗原 敏教授
西巻 英治	第三病院内科学 第1	生 化 学 第 2	肝細胞増殖におけるインスリン受容体基質蛋白質 (IRS-1) の生理的意義, 解明	林 伸一教授
秋山 政晴	小 児 科 学	DNA医学研究所 分子遺伝学 研 究 部 門	黄色ブドウ球菌表皮剥離遺伝子を活性化する新たな調節遺伝子 ET <sup>EXP</sup> における調節特異性	桜井 進教授



伊藤 寿啓	皮膚科学	DNA医学研究所 分子細胞生物学 研究部門	色素性神経線維腫の電子顕微鏡学的研究	田中 寿子教授
二川 康郎	外科学第2	DNA医学研究所 分子免疫学 研究部門	抗腫瘍免疫応答に関わる T 細胞の解析	斎藤 三郎講師
小暮 太郎	脳神経外科学	DNA医学研究所 分子細胞生物学 研究部門	脳虚血後の神経細胞障害におけるストレス蛋白の役割	田中 寿子教授
高井 重治	形成外科学	病理学第1	間葉組織における CD <sub>34</sub> 発現細胞の意義に関する病理学的研究	牛込新一郎教授

## 2. 平成7年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成7年度大学院1年生の入学式は、平成7年4月5日に行われ、4月10日から7月14日まで3ヶ月にわたって共通カリキュラムが実施された。アイソトープセンター・遺伝子工学研究室・実験動物センター4週間、医学情報センター2週間、生化学研究部3.5週間、微細形態研究部3.5週間である。

2) 引き続き、7月17日より再派遣科教室において選択カリキュラムが、平成8年3月31日まで実施

された。2年次以上の大学院生は、それぞれ再派遣教室において研究主題のもとに研究を行った。

3) 平成7年7月19日には、共通カリキュラムを終えた大学院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、毎週金曜日の午後1時30分より4時30分まで、学内外の講師によるセミナーが次の如く開催された。

平成7年度大学院共通カリキュラム特別講義

月 日	氏 名	所 属	演 題 名
4月14日(金)	林 伸一教授 酒井 紀教授	大学院委員	大学院制度 オリエンテーション
4月21日(金)	川上 憲司教授	放射線医学	医用画像処理
4月28日(金)	國分眞一朗教授	日本大学医学部 (第2生理学)	研究生活における師の存在
5月12日(金)	古幡 博助教授	ME研究室	超音波医学 —明日を開く臨床の基礎—
5月19日(金)	町田 勝彦教授	臨床検査医学	臨床検査法の開発
5月26日(金)	柳田知司客員教授	薬理学第1	前臨床試験成績の人への外挿
6月2日(金)	大野 典也教授	細菌学第1	遺伝子治療の現状と将来
6月9日(金)	齋藤 泰一教授	川崎医科大学 (薬理学)	開発による生態系の破壊
6月16日(金)	大友 弘士教授	熱帯医学	希少疾患用医薬品、特に熱帯病治療薬 開発に対する支援等について
6月23日(金)	高津 光洋教授	法医学	法医病理学からみた突然死

時間：午後1時30分～4時30分

場所：大学2号館10階セミナールームC

### 3. 平成7年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成7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、平成元年4月1日より実施の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7年度における審議件数は、大学院12件、論文提出75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7年度に2回実施した。第1回（通算15回目）は5月20日で、応募者53人、受験者51人、合格者44人

（86.3%）であった。第2回（通算16回目）は11月11日に行われ応募者54人、受験者53人、合格者45人（84.9%）であった。

3) 平成7年度の学内・学外共同研究費補助について審議した。

4) 平成7年度日本育英会の奨学生申し込みについては、千種美好（病理学第2）、今澤俊之（微生物学第1）の2氏を推薦した。

5) 平成7年度と同窓会振興基金による海外派遣助成は、岡部正隆（微生物学第1）、高橋直人（外科学第2）、林孝彰（眼科学）の3氏に交付された。

6) 平成7年度大学院研究助成金（大学院3年生対象）の応募者について審議し、次の通り15人に交付した。

平成7年度 大学院研究助成金交付一覧表

派遣科	再派遣科	研究者氏名	研究課題	助成額
微生物学第1	微生物学第1	岡部 正隆	神経分化抑制因子・strawberryi 遺伝子産物の機能解析	25万円
微生物学第1	微生物学第1	吉田 清嗣	HIV-1 中和抗体に対する耐性株出現機構の解析	25万円
微生物学第1	微生物学第1	並木 禎尚	悪性腫瘍の遺伝子治療	25万円
環境保健医学	環境保健医学	辻 洋子	高磁場の生体に与える影響 1) 高磁場の飲水行動に対する影響 2) 高磁場の肝薬物代謝に対する影響	25万円
内科学第1	分子遺伝学研究部門	蔵本 暁	慢性肝疾患における肝内浸潤リンパ球 T 細胞レセプターβ鎖 CDR3 領域の遺伝子解析	20万円
内科学第2	臨床検査医学	猿田 克年	CETP 欠損症の新しい迅速診断法の開発と CETP 欠損症患者の疫学調査	20万円
内科学第3	環境保健医学	西村 理明	日本における小児糖尿病の予後 医療体制と小児糖尿病の予後	20万円
第三病院内科学第1	生化学第2	小口 一彦	昆虫細胞 (Tn5cell) におけるオルニチン脱炭酸酵素の調節とアンチザイムの検索	20万円
精神医学	生化学第1	野賀 正史	一過性脳虚血後のユビキチン各遺伝子発現の経時的変化について	20万円
小児科	分子遺伝学研究部門	岩澤 京子	日本人 Gaucher 病患者の遺伝子解析	20万円
放射線科	微生物学第1	高橋 珠	EGR-1 プロモーター利用による肺癌放射線遺伝子治療	20万円
外科学第1	分子細胞生物学研究部門	桑島 成央	マウス神経芽細胞腫 C1300 の血行性肝転移におけるインテグリン VLI, 2, 6 の関与	20万円
外科学第2	分子細胞生物学研究部門	椎野 豊	カルシウムを阻害する薬剤が移植肝に及ぼす影響と門脈動態との相関性に関する研究	20万円

形成外科学	分子細胞生物学 研究部門	松岡 玲玲	同種皮膚移植における凍結保存法の有用性	20 万円
眼 科	生理学第 1	林 孝彰	光受容タンパク（オプシン）の細胞内輸送系の 神経生物学的研究	20 万円

# 医学情報センターの年間報告

センター長 牛 込 新一郎

助教授：裏田 和夫

講 師：山崎 茂明

講 師：川村 昇

## 図 書 館

### 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
50,471冊	38,328冊	51,757冊	83,357冊	223,913冊	5,441冊	1,004冊

#### カ レ ン ト 誌

和	洋
1,119種	894種

#### 2) 図書購入費及び製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製 本 費	
			金 額	冊 数
20,429,598円	54,520,402円	74,950,000円	8,849,619円	4,712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	
15,543冊	27,927	4,851	47,430	543,857	7,362件

### 2. 主な事項

#### 1) インターネットの本学拠点設置の準備

医学研究・教育支援情報ネットワークシステムとし、大学の基本的了解を得て、計画に基づき敷設工事が進められた。当センターの情報処理研究室内に

システム管理機器と利用端末装置の主たる部分を設置し、図書館2階閲覧室、そして国領分館に利用端末を延長させる。平8年7月より利用を公開する予定にある。

#### 2) 情報処理研究の再開

閉室中であった標記研究室の再開と定員が認めら

れ、平成8年1月1日付で川村昇講師が室長に任じられた。

3) 附属病院へのファクシミリによる文献提供サービス

(株) 慈恵実業との協議を経て、第三病院・国領キャンパス(国領分館)、柏病院および当センター図書館に文献複写サービスの迅速な提供を目的としてG4規格ブックファクシミリを導入した。青戸病院は検討中。10月よりサービスを開始。

4) 未製本雑誌の貸出中止

最近発行の未製本雑誌の全号が常時図書館にあるべきとの利用者各層の要望と図書館の管理的側面から4月より実施。

5) 教育の担当

医学科並びに看護学科2年生に対する情報科学、大学院1年生共通カリキュラムにおける医療情報コースを担当。

3. 論文・著書(センター各部門を含む)

(論文)

- 1) Yamazaki S. Ranking of research institutions in life sciences in Japan. Jikeikai Med J 1995; 42

(2): 167-73.

- 2) 山崎茂明. 薬物治療のためのMEDLINEデータベースの活用. 医学図書館 1995; 42: 641-4.

- 3) 山崎茂明. 科学論文のスタイルと論文のまとめかた. 薬学図書館 1995; 40(2): 161-6.

- 4) 山崎茂明. 口頭発表とプレゼンテーション. 薬学図書館 1995; 40(3): 277-80.

- 5) 山崎茂明. 医学薬学における研究評価. ファルマシア 1996; 32(2): 187-92.

- 6) 山崎茂明. コミュニケーションとしての論文発表. ほすびたるらいぶらりあん 1996; 21(1): 39-43.

- 7) 曹錦丹, 山崎茂明. ステップマップによる薬理学・薬学雑誌の引用関係. 医学図書館 1995; 42: 204-9.

- 8) 山田知子, 北川正路. NACSIS-ILL利用の現状と今後. 東京慈恵会医科大学医学情報センターの事例. 医学図書館 1996; 43(1): 65-8.

- 9) 田部井香織, 山崎茂明. Harrison内科書の引用分析. 医学図書館 1996; 43(1): 94-8.

(著書)

- 10) 裏田和夫(共編著: 日本市立大学連盟学術情報サービス分科会). ネットワーク時代の学術情報支援. 東京開成出版, 1995.

## 国 領 分 館

分館長: 深川ゆかり(看護学科教授)

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
54,146 冊	12,499 冊	6,039 冊	3,737 冊	76,421 冊	2,622 冊	58 冊

カ レ ン ト 誌	
和	洋
148 種	71 種

## 2) 図書購入費及び製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製 本 費	
			金 額	冊 数
9,398,578 円	4,958,027 円	14,356,605 円	991,730 円	522 冊

## 3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	複写依頼件数	
	本 館	他 大 学
9,546 冊	1,541 件	364 件

## 2. 主な事項

### 1) 高速ファクシミリの導入

図書館(西新橋)の報告3)にあるように、本館との文献複写の申込および送付を従来の定期連絡便を利用した方法に替えて、高速ブックファクシミリを利用することになり、10月に導入された。これに伴

い、第三病院の依頼分も当分館で受付処理することになり、半年館間の処理件数は1,149件で、前年同期の約8倍となった。

# 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	838
	鋳型・乾燥標本	238
	バック標本	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	241
	鋳型・乾燥標本	28
	歴代教授剖検模 型	71
	模 型	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
	人体模型モデル	9
	中枢神経模型	1
合 計		2,686

### 2) 新規標本製作数

アクリルプラスチック液浸標本	27
修理標本	21
合 計	48

### 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	1,705本	7本
ビデオディスク(LD)	7組	1組
学習用ソフトウェア	4組	3組
スライド・テープ付	103組	—
カセット・テープ	201本	12本
16mmフィルム	966本	—
スライド	401組	7組
トーカーズライド	45組	—
問答用トーカーズライド	18組	—
レントゲンフィルム透し図集	71冊	—
医学図譜集	8冊	—
CD-ROM	4枚	2枚

#### 4) 所蔵機器数

機 器	所蔵点数	年間増加 点数
ビデオ装置	9台	—
レーザーディスクプレーヤー	1	—
スライドプロジェクター	8	—
スライドビューアー	4	—
8 mm 映写機	2	—
16 mm 映写機	1	—
トーキースライド映写機	1	—
問答用トーキースライド映写機	1	—
テープレコーダー	6	—
HITAC・MINI コンピュータ	1	—
単眼顕微鏡	25	—
双眼顕微鏡	8	—
ディスクッション顕微鏡	4	—
実体顕微鏡	2	—
顕微鏡ビデオ	1	—
スクリーン	1	—
シャーカステン	5	—
手術器具	7教室	—
レタリング装置	2台	—
OHP	1	—

## 2. 主な事項

### 1) 標本作製技術の研修

実物を手でさわって観察できる標本作成を目的としたプラストネーション技法の習得を目的として、研究技術員が東京大学医学部標本室で研修を開始。

### 2) 総合展示

平成8.2.6～2.15にわたり、高木会館ロビーにおいて下記のように実施。

- (1) 南房総の海沿いの町に大発生した山蛭(ニホンヤマビル)の医動物学(吉葉繁雄 環境保健医学講座教授)
- (2) 先天性溶血性貧血(赤塚順一 小児科学講座教授)
- (3) C<sub>3</sub> C<sub>4</sub> C<sub>5</sub>神経根ブロック(湯田康正 麻酔科学講座教授)

# 史 料 室

## 1. 利用状況

	利用件(者)数			合 計	
	学 内	学 外	学 外	学 内	学 外
展 示 室 資 料 閲 覧	46件	212名	101件	881名	
	55件	669名			
資 料 貸 出	2件		24件		
	22件				
資 料 検 索	17件		158件		
	141件				

## 2. 主な事項

### 1) 高木兼寛関係資料のファイルと目録の作成

現在史料室で保管している史料のうち高木兼寛関係の史料を項目別整理し、資料に項目別番号と通し番号を付与した。

### 2) 高木兼寛の遺墨の解説

保管している高木兼寛の遺墨で解釈の判明したものの5点とその他について解説記事をセン

ター報に掲載した。

# 写 真 室

## 1. 年間実績

### 1) スライド作成

	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	3,507 件	5 件	55 件	41 件	46 件	63 件	12 件	3,729 件
モノクロ・ネガ	794 枚			34 枚	88 枚	4 枚		920 枚
〃 ポジ	888 枚							888 枚
〃 スライド	1,332 枚				20 枚			1,352 枚
ブルー・ポジ	1,372 枚							1,372 枚
〃 スライド	8,119 枚							8,119 枚
カラー・スライド	30,730 枚	243 枚	731 枚	569 枚	62 枚	458 枚		32,793 枚
パナコピー	3,555 枚							3,555 枚
撮影のみ								0 枚
ネガカラー							525 枚	525 枚
合 計	46,790 枚	243 枚	731 枚	603 枚	170 枚	462 枚	525 枚	49,524 枚

- 2) スライド原図作成のコンピュータ使用 1,321 件, 1,702 時間
- 3) コンピュータによるスライド作成 1,126 件, 21,032 枚
- 4) X線写真複製サービス 156 件, 843 枚 (外部貸出用 113 件, 595 枚)
- 5) ビデオ編集機の利用 223 件, 1,098 時間

## 2. 主な事項

### 1) スライド作成方法の変更と料金の改定

スライド作成依頼の急増に対応するため、カラー撮影用接写台を使用し、カラーフィルムを主として使用する方式を採用した。これにより、スライド作成時間を短縮し、暗室業務も軽減できる。併せて料

金を改定し、また至急を要する利用者のためにフィルム 1 本を単位として、撮影後は利用者自身が写真業者へ発注する方法も取り入れた。

### 2) 新装置の導入

レントゲンフィルムや電気泳動のセルロース支持体などの透過画像をパソコン Macintosh に入力できるイメージスキャナ SHARP JX-330M を導入。



# 生涯教育センターの年間報告

センター長 前川 喜平

委員長：前川 喜平（センター長・小児科学教授）

委員：森山 寛（耳鼻咽喉科学教授）

高橋 宣胖（青戸病院外科学教授）

橋本 隆男（内科学第2助教授）

国府田守雄（同窓会評議員）

小森 亮（専任理事）

## 1. 教材と施設

1) 教育用ビデオ：目で見える薬理学ほか8巻が同窓会振興基金・慈恵医師会より寄贈されたほか64本を納入した。（合計674本）

2) 図書：超音波診断の盲点ほか11冊を購入した。（合計1,792冊）

## 2. 会員の利用

1) 平成8年3月末の登録者数は337人（内港区医師会54人、中央区医師会12人）である。この1年の新規登録者数は7名、物故者は4人である。年間利用者は226人、延利用者は3,838人である。

2) テレフォンサービスの利用は115件、月平均9件で、発足以来の延利用件数は2,581件である。

## 3. 活 動

1) 第16回夏季セミナー「加齢と疾患II」は8月19日、司会者は岡野 弘教授で5人の演者により開催された。出席者125人に受講証を交付した。また、テキストを作成配付した。

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

5月 画像診断の動向

6月 睡眠時無呼吸症候群

7月 細菌感染症の変貌とその対応

9月 慢性疲労症候群の臨床像

11月 遺伝子治療の現状

2月 麻酔科領域における最近の話題

3月 これからの母子保健

3) 「生涯教育センターニュース」を毎月発行し、センターを3回以上利用の会員に発送している。平成8年3月で第108号となる。

4) 今年度テレフォンサービス録音テープは「骨粗鬆症の予防と対策」「痛くない白内障手術」「内視鏡下の手術について」「骨粗鬆症の判定法」「急性心筋梗塞治療の進歩」「老眼とその対策」「C型肝炎」「AIDS」の8本である。

## 4. 原著・学会発表

1) 戸倉康之、畑尾正彦、伊藤澄信、小寺一成、黒川高秀、前川喜平 ほか。卒後臨床研修の義務化—全国アンケート調査報告—。医学教育 1995; 26: 19-25.

2) 戸倉康之、畑尾正彦、伊藤澄信、子寺一成、黒川高秀、前川喜平 ほか。卒後臨床研修の義務化に関する委員会報告。医学教育 1995; 26: 233-237.

3) 前川喜平。(特別講演)新しく医療にかかわる人たちの心構えと実際。「医療のなかの人間性」を考える会 京都 6月。

## 5. その他

1) センターで10回以上研修された5人に認定証を交付した。(第76号~80号)

2) センターで50回以上研修された1人に認定証を交付した。(第8号)

3) センターで200回以上研修された1人に表彰状を授与した。(第2号)

# 東京慈恵会医科大学雑誌の年間報告

編集委員長 藍澤 茂雄

## 1. 編集委員

委員長：藍澤 茂雄（病理学第2教授）  
幹事：田中 寿子（DNA医学研究所教授）  
戸田剛太郎（内科学第1教授）  
委員：田中 順一（神経病理教授）  
大川 清（生化学第1教授）  
川村 将弘（薬理学第1教授）  
町田 勝彦（臨床検査医学教授）  
望月 正武（青戸病院内科学教授）  
川口 良人（内科学第2教授）  
高橋 宣胖（青戸病院外科学教授）  
川上 憲司（放射線医学教授）  
山崎 洋次（外科学第1助教授）  
（平成8年3月31日現在）

## 2. 編集および発行状況

第110巻2号から第111巻1号を隔月発行した。  
各号発行部数は1,100部。

## 3. 投稿状況

投稿総数は83編で、その内訳としては原著57編、退任記念講義3編、支部例会抄録4編、資料7編、成医学会総会特別講演3編、同宿題報告3編、症例報告2編、CPC2編、第111回成医学会総会教育講演・シンポジウム・パネルディスカッション要旨および第112回成医学会総会学術講演要旨であった。

原著科目別内訳は、内科学22編、外科学16編、小児科学4編、リハビリテーション医学3編、臨床検査医学、整形外科学および精神医学2編、そして生理学、薬理学、環境保健医学、泌尿器科学、皮膚科学、内視鏡科が各1編であった。

## 4. 編集委員の交代

平成6年度末の任期満了にともない、高津光洋教授（法医学）、池田義雄教授（健康医学センター）、富田泰次助教授（整形外科学）、古平国泰助教授（内科学第4）の編集委員の任が解かれた。後任に田中順一教授（神経病理）、川口良人教授（内科学第2）、望月

正武教授（青戸病院内科学）、山崎洋次助教授（外科学第1）を迎えた。

## 5. 医学論文の書きかた講習会の開催

本年度もJMJ編集委員会と共催で標記講習会を開催した。

### (1) 医学統計学

平成7年5月12日（金）17:30-19:00

講師：大橋靖雄教授（東京大学医学部健康科学・看護学科疫学・生物統計学）

参加者数：40名

### (2) 英語論文の書きかた（Introduction）

平成7年5月19日（金）17:30-19:00

講師：岡崎真雄先生（本学英文アドバイザー）

参加者数：31名

### (3) 英語論文の書きかた（Case Studies）

平成7年5月26日（金）17:30-19:00

講師：岡崎真雄先生（本学英文アドバイザー）

参加者数：21名

場所：いずれも西講堂

## 6. 投稿規定の改訂

著者が図表の説明文を明解に記載するように投稿規定を下記のように改訂した。

原稿の様式 6項

また、原稿の図表およびその説明は英文とし、本文を参照せずに理解できるよう記述する。

（平成7年9月22日改訂）

## 7. 倫理規定に関して

現在本誌編集委員会では、投稿論文について、生命倫理に十分な配慮がなされ、本学の倫理規定にしているかどうかを査読時のチェックポイントの1つとしている。これに加えて臨床研究面でインフォームドコンセントがなされたものであることが明記されているかどうかもチェックすることとした。

# Jikeikai Medical Journal の年間報告

編集委員長 大野 典也

## 1. 編集委員

委員長：大野 典也（微生物学第1教授）  
委員：栗原 敏（生理学第2教授）  
牛込新一郎（病理学第1教授）  
川村 将弘（薬理学第1教授）  
望月 正武（青戸病院内科学教授）  
前川 喜平（小児科学教授）  
阿部 俊昭（脳神経外科学教授）  
新村 真人（皮膚科学教授）  
裏田 和夫（医学情報センター助教授）  
（平成8年3月31日現在）

## 2. 編集および発行状況

平成7年度は第42巻2号から第43巻1号まで（季刊・4号）を編集・刊行した。各号発行部数は1,000部。

## 3. 投稿状況

投稿総数は29編であった。科目別にみると、内科学9編、外科学および精神医学3編、小児科学および環境保健医学2編、そして解剖学、微生物学、整形外科学、脳神経外科学、麻酔科学、リハビリテーション医学、体力医学研、アイソトープセンター、DNA医学研、医学情報センター各1編であった。

## 4. 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480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誌であった。

## 5. 編集委員の交代

長年にわたり、本誌編集委員会に尽力された磯貝

行秀教授（第3内科学）および望月幸夫教授（放射線医学）が平成6年度末をもって退任された。それにもなつて、本誌編集委員の任も解かれた。後任として、望月正武教授（青戸病院内科学）および阿部俊昭教授（脳神経外科学）を迎えた。

## 6. 医学論文書きかた講習会の開催

本年度も標記講習会を慈恵医大誌編集委員会と共催で開催した。

従来2回の開催であったが、本年は医学統計学1回、英文論文の書きかた2回と合計3回開催した。例年通り講師の了承を得てビデオ撮影を行い、医学情報センター標本館で保管、当日参加できなかった研究者に閲覧を可能とした。

### (1) 医学統計学

平成7年5月12日（金）17:30-19:00

講師：大橋靖雄教授（東京大学医学部健康科学・看護学科疫学・生物統計学）

参加者数：40名

### (2) 英語論文の書きかた（Introduction）

平成7年5月19日（金）17:30-19:00

講師：岡崎真雄先生（本学英文アドバイザー）

参加者数：31名

### (3) 英語論文の書きかた（Case Report）

平成7年5月26日（金）17:30-19:00

講師：岡崎真雄先生（本学英文アドバイザー）

参加者数：21名

場所：いずれも西講堂

## 7. 英文研究年報の発行

英文研究年報（Research Activities 1994）の編集実務を本誌編集委員会で担当し、刊行した（平成7年11月30日納品）。

# 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（動脈系）， 人類学
助教授：小杉 一夫	肉眼解剖学（筋系）， 比較解剖学
助教授：早川 敏之	肉眼解剖学（リンパ系）， 比較解剖学
講師：竹内 修二	肉眼解剖学（骨格系）， 人類学
講師：福島 統	肉眼解剖学， 電顕酵素組織化学
講師：國府田 稔	肉眼解剖学（末梢神経系）， 神経解剖学

#### 教育概要

医学科において系統解剖学講義・実習を，看護学校および付属看護学校において一般解剖学講義・見学を担当している。

本年度医学科では解剖学系統講義の42コマのうち脳実習のため8コマ分を実習に充当した。残る34コマを全教員が各系統を分担して講義を行った。年間50回の解剖学実習では8人で1体を3回解剖し尊い御遺体から人体構造を学んだ。基礎医学演習には13名の4年生が配属され後述の研究成果を上げた。

本年度系統解剖実習のためにお預かりした遺体数は36体，系統解剖実習で解剖した遺体数52体，夏期休暇中自主解剖6体，基礎医学演習・研究等で3体を解剖した。

#### 研究概要

##### I. 骨系の研究

1. 成長後も加齢に伴い太くなる長骨  
晒浄大腿骨の右側を用い，その中央部のCT写真

像より，外周長と面積および髓腔の周長と面積を計測し，加齢的变化を考察した。髓腔面積は女性20・30代98.2 mm<sup>2</sup>，40・50代119.3 mm<sup>2</sup>，60・70代155.9 mm<sup>2</sup>と拡大している。男性も122.6 mm<sup>2</sup>，131 mm<sup>2</sup>，162.7 mm<sup>2</sup>と拡大している。皮質面積は女性330.4 mm<sup>2</sup>，325.8 mm<sup>2</sup>，326.4 mm<sup>2</sup>，男性411.8 mm<sup>2</sup>，428.8 mm<sup>2</sup>，422 mm<sup>2</sup>と髓腔拡大分の減少は認められなかった。その差の皮質面積は外周に付加しており，外周長は女性76 mm，77.6 mm，82.3 mm，男性84.4 mm，87.2 mm，89.2 mmと太くなっている。つまり，太さの成長は成長期を過ぎても停止はしておらず，ずっと継続している。

##### 2. 頭蓋骨の形状からみた咀嚼力の違い

所蔵している頭蓋骨から，生年月日がおよそ半世紀の差をもつ2群を選び出し，計測値を比較し時代的な変化を類推した。咀嚼筋に関係している頬骨弓幅や最大前頭幅など，新しい方の時代の群がそれぞれ有意に小さく，咀嚼力の低下を示唆する値を示した。

##### II. 脈管系の研究

##### 1. 腹腔動脈の分岐形態

解剖学実習で観察を続けている腹大動脈の分枝のうち腹腔動脈領域で本年は従来報告されていない例を3例発見し，基礎医学演習報告書にその詳細を発表した。2例は総肝動脈の他に腹腔動脈から門脈の後方を通る副肝動脈があるもので1例には副胃動脈，他例は更に左副肝動脈も有していた。3例目は胃脾動脈幹と肝・上腸間膜動脈幹で肝動脈は門脈の後方を通る副肝動脈でこの左枝から副胃動脈が分岐するものである。

##### 2. 頸横動脈と腕神経叢との関係

224体，448肢を剖検し，頸横動脈について腕神経叢貫通群，背側通過群と腕神経叢腹側通過群に分け，次いで，①動脈分岐部の前斜角筋との位置関係，②分岐型を調べ，前者を3型に後者を5型に分けて両群を比較した。腹側通過群では前斜角筋の内側で

甲状頸動脈より分岐する例が多いのに対し、貫通または背側通過群では、前斜角筋の外側で鎖骨下動脈より直接派出する頸横動脈本幹または深枝の例が多く、著しい対照を示していた。

### 3. 肩甲上動脈と腕神経叢との関係

262 体, 524 肢を剖検し, 532 例の肩甲上動脈を観察し, 腕神経叢との位置関係, 並びに腕神経叢貫通例ではその貫通部位を調べた。腕神経叢の腹側を通る例は 442 例, 貫通例は 85 例, 背側通過例は 5 例であった。貫通例では上神経幹と中神経幹の間を通る例が 67 例, 中神経幹と下神経幹及びそれらの前枝の間を通る例が 18 例であった。

### 4. 上行頸動脈の形態

鎖骨下動脈から起こる上行頸動脈 (554 肢) について Daseler & Anson の分類をもとに調査し, この分類にあてはまらない 3 型を追加分類した。

### 5. 後胃動脈の調査

平成元年度から継続している後胃動脈の調査・集計を本年度も実習遺体を使用して調査した。

### 6. リンパ管系の観察

基礎医学演習において, 腎臓へ墨汁ゼラチン液を注入しリンパの広がりを調査した。

## III. 神経系の研究

### 1. 頸神経叢, 腕神経叢の構成

学生の観察力の養成を目的として, 解剖学実習中に, 上記の部位の剖出・観察・記録を学生に行わせ, 個々に指導を行った。この観察記録はこの数年間で数百例に達し貴重な肉眼解剖学データとして教室に保存されている。

### 2. 中枢神経系の系統観察

平成 6 年度より継続的に教室所蔵の脳標本の表面構造を系統観察している。現在のところの観察項目は, 脳重量, 外径計測, 脳底部動脈の形状観察である。

## IV. 内臓系の研究

基礎医学演習で臨床解剖学を選択した学生が, 上記のテーマで腹部腸管の体表投影位置を実習遺体 15 体を用いて調査した。

## V. 電子顕微鏡形態学, 組織化学研究

### 1. 電子顕微鏡酵素組織化学における凍結超薄切片の有用性

電顕固定を施したラット腎臓を用い, 組織を低張処理, エタノールまたはアセトン脱水, 超音波処理, マイクロウェーブ処理後に acid phosphatase (可溶

性蛋白), alkaline phosphatase (膜結合蛋白) 活性を検出した。有機溶剤による脱水過程は明かな蛋白質の拡散を引き起こすことを証明した。本研究により, 組織化学全般における凍結超薄切片の有用性が明示された。

### 2. 骨組織における蛋白分解酵素活性の局在

当研究室で改良したアゾ色素法を用い, 破骨細胞に aminopeptidase-M, dipeptidyl peptidase-I を, 骨芽細胞及び骨細胞に aminopeptidase-A, dipeptidyl peptidase-I と-II の局在を明らかにした。これら蛋白分解酵素が骨代謝回転にどのような役割があるかは今後の課題である。

### 3. 破骨細胞形成部位

ニフトリ成長軟骨血管侵入部での破骨細胞形成の過程を微細形態学的に検討を行った結果, 破骨細胞が多核化する部位が存在すること, 形成された破骨細胞の機能を血管内皮の外側にある adventitial reticular cell が cell-cell contact の様式でその機能を調節していると思われる所見が得られた。

### 4. ヤツメウナギ体幹筋の筋線維構成

ヤツメウナギの体幹を構成する筋線維を組織化学的に検討した。体幹筋は大きく, 外側の壁側筋とその内側の中央筋の 2 つに区分され, 壁側筋は赤筋 (タイプ 1), 中央筋は白筋 (タイプ 2) であったことから壁側筋は体幹の形の維持に, 中央筋は水中を移動する時の推進力を発揮するためのものと結論した。

### 5. 視床下部アストロサイトの特徴

基礎医学演習において, ラット視床下部アストロサイトの特徴を部位別に免疫組織化学的手法を用いて考察した。

## V. 他教室との共同研究

1. 昭和大学医学部と中枢神経系の系統観察として終脳の表在静脈について, 100 例の脳標本を用いて系統観察を行った。

2. 青戸病院外科学講座とは骨盤内臓での調査として直腸癌の温存的手術法に関連して, 中直腸動脈の分岐位置と骨盤内臓神経の走行・分布領域を多数例において調査している。

## 研究業績

### I. 原著論文

#### 1. 体型の研究

1) 竹内修二, 加藤 征, 山下 廣, 1970 年から 1990 年のおよそ 20 年間で, 体型はどう変わったか? Auxology 1995; 2: 28-30.

## 2. 脈管系の研究

- 1) Kosugi K, Hayakawa T, Kishimoto K, Yamashita H. Correlation between branches of A. subclavia and plexus brachialis. 2. A. transversa colli and plexus brachialis. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 137-59.
  - 2) Kosugi K, Hayakawa T, Yamashita H. Correlation between A. suprascapularis and plexus brachialis. *Surg Radiol Anat* 1995; 17: 198-9.
  - 3) Nakaya M, Kosugi K, Takeuchi S. Changes of blood biochemical parameters in tail suspended rats. *J Gravit Physiol* 1995; 2: 119-20.
- ### 3. 電子顕微鏡形態学, 組織化学
- 1) Fukushima O, Arakawa H, Kitada M, Miyamura M, Yatsu T, Kishimoto K et al. Displacement of acid phosphatase and alkaline phosphatase proteins in the rat kidney during a dehydration procedure: an advantage of ultrathin frozen sections for detecting precise localization of an enzyme activity. *Acta Histochem Cytochem* 1995; 28: 143-8.
  - 2) Fukushima O, Yamashita H. Aminopeptidases and dipeptidyl peptidases activities in chicken bone tissue. *Acta Histochem Cytochem* 1995; 28: 281-6.
  - 3) Sakai T (Shizuoka Univ), Saruwatari T (Tokyo Univ), Fukushima O, Saito T (Jichi Med Sch). The covering method: An improved negative staining method for ultrathin cryo-sections of tissue. *J Electron Microsc* 1995; 44: 479-84.
  - 4) Kimura T\*, Watanabe T, Egawa T\*, Taniguchi R\* (\*Showa Univ). Architecture and muscle fiber types of Lamprey myotome. *Biomed Res* 1995; 16: 21-31.

## II. 学会発表

- 1) 加藤 征, 杉山佳代(医学科5年生), 國府田稔, 山下 廣. 共同幹を形成しない腹腔動脈の原始型について. 第100回日本解剖学会全国学術集会, 東京, 4月. [解剖学雑誌 1995; 70 (Suppl.): 135]
- 2) 早川敏之, 小杉一夫, 竹内修二, 渡邊利明, 加藤 征, 山下 廣. 鎖骨下動脈からの分枝についての一考察 2. 上行頸動脈について. 第100回日本解剖学会全国学術集会, 東京, 4月. [解剖学雑誌 1995; 70 (suppl.): 100]
- 3) 福島 統, 奥野憲司, 山下 廣. ニワトリ成長軟骨血管侵入部での破骨細胞の形態. 第100回日本解剖学会全国学術集会, 東京, 4月. [解剖学雑誌 1995; 70 (Suppl.): 162]

- 4) 田中寿子, 幡場良明, 荒井久子, 松本恵美, 福島 統. 白脾髄周辺帯細網織の表現型の特異性と機能的意義. 日本電子顕微鏡学会第51回学術講演会. 堺, 5月. [J Electron Microsc 1995; 44: 235]
- 5) Nakaya M, Kosugi K, Takeuchi S. Blood test in seven weeks simulated microgravity rats. 66th Annual Scientific Meeting. USA. May. [Space Environ Med 1995; 66: 473]
- 6) 福島 統. ニワトリ成長軟骨血管侵入部での adventitial reticular cell の破骨細胞の機能調節の可能性—微細形態及び組織化学的アプローチ—. 第13回日本骨代謝学会. 福岡, 8月. [日本骨代謝学会雑誌 1995; 13: 248]
- 7) Kosugi K, Hayakawa T, Yamashita H. Correlation between A. suprascapularis and plexus brachialis. European Association of Clinical Anatomy 3rd European Congress. Innsbruck. Sept. [Surg Radiol Anat 1995; 17: 198-9.]
- 8) 福島 統, 山下 廣, 加藤 征, 小杉一夫, 早川敏之, 竹内修二, ほか. 成長軟骨血管侵入部での破骨細胞(破骨細胞)形成部位. 第112回成医会総会, 東京, 10月. [慈恵医大誌 1995; 110: 875]
- 9) 竹内修二, 加藤 征, 山下 廣. 成長後も, 加齢に伴い太くなる長骨. 第6回 Auxology 研究会, 東京, 11月.
- 10) 加藤 征. (シンポジウム)大動脈弓の分岐型について. 日本における解剖学的人体諸変異に関する総合的研究. 文部省科学研究補助金総合研究(A)公開シンポジウム, 東京, 1月. [講演要旨集 29-31]
- 11) 後藤 昇(昭和大), 國府田稔. (シンポジウム)中枢神経系と関連構造—大脳表在静脈系—. 日本における解剖学的人体諸変異に関する総合的研究. 文部省科学研究補助金総合研究(A)公開シンポジウム, 東京, 1月. [講演要旨集 41-4]
- 12) 國府田稔, 後藤 昇(昭和大). (シンポジウム)脳底部の動脈. 日本における解剖学的人体諸変異に関する総合的研究. 文部省科学研究補助金総合研究(A)公開シンポジウム, 東京, 1月. [講演要旨集 45-7]
- 13) 國府田稔. (シンポジウム)電顕で神経をみよう. —その機能形態と病態形態学—. 日本電子顕微鏡学会電顕技術フォーラム研究部会・平成7年度シンポジウム, 東京, 2月. [講演要旨集 4-24]
- 14) 中家優幸, 小杉一夫, 竹内修二. Influence of simulated microgravity (tail suspension) on hind-limb muscle. 第72回日本生理学会, 名古屋, 3月. [Jpn J Physiol 1995; 45(suppl): 263.]

## III. 著 書

- 1) 加藤 征監修, 加藤 征, 福島 統, 國府田稔. Q

シリーズ新解剖学 第2版。東京：日本医事新報、1996。

## VI. その他

- 1) 竹内修二, 山下 廣. 全身の骨格と筋肉. 日本解剖学会百周年記念特別展「人体の世界」図録. 東京：読売新聞社, 1995; 46-53.
- 2) 竹内修二, 山下 廣. 鼓動と呼吸. 日本解剖学会百周年記念特別展「人体の世界」図録. 東京：読売新聞社, 1995; 58-63.
- 3) 福島 統. 凍結超薄切片を用いての酵素活性の検出—電顕酵素組織化学の新技术—. 平成7年度科学研究費補助金（一般研究C）研究成果報告書, 1996.
- 4) 福島 統. 御遺体業務（引取り, 注入）における感染防止対策の必要性. 篤志献体 1996; 37: 5-7.

## 解剖学講座第2

教授：石川 博 内分泌細胞の研究,  
血管新成因子  
講師：橋本 尚詞 形態学, 細胞生物学  
講師：権 五徹 下垂体細胞学

### 研究概要

#### I. 下垂体前葉中に存在する新しい血管新生因子について

ウシ下垂体前葉の酸抽出物をメチルセルロース膜に浸透させ、鶏卵尿漿膜上に置くと著しい血管新生が起こる。そこで酸抽出物をウシ大動脈から分離した正常内皮細胞に *in vitro* で作用させたところ、抽出物は内皮細胞（単層培養細胞）の増殖を促進するのみならず内皮細胞よりなる毛細血管に類似した小管状構造物の形成を促進した。小管状構造物を基底膜構成成分の一つであるラミニンの抗体を用いて免疫染色すると、ラミニンが管腔の内側に存在することが判明した。この現象は内皮細胞が本来基底側に分泌すべきラミニンを内腔に分泌したことになる。したがって内皮細胞が管腔を形成する際反転している可能性が高い。そこで現在内皮細胞に線維芽細胞を加えて混合培養しウシ下垂体前葉の酸抽出物を加えて小管状構造物を作製し、基底膜がどこに作られるかを明らかにしつつある。また筑波大学との共同研究として下垂体前葉中の血管新生因子の同定、精製を計画している。

#### II. ヒト成長ホルモン（GH）の作用に関する研究

##### 1. ヒト recombinant 22 KGH と 20 KGH の IGF-I 産生に関する研究（ヒト 22 KGH とヒト 20 KGH のコビトラット（GH 単独欠損ラット：SDR）に対する作用）

成人の血液中には 22 KGH が約 90%、20 KGH (22 KGH の 32~46 番目のアミノ酸が欠如したもの) が約 10% の割合で存在すると言われている。しかし 20 KGH は肝における GH リセプターにつかぬかまたはほとんどつかぬかの報告が多い。そこで当教室で遺伝子を同定したコビトラット (SDR) を用いて、22 KGH と 20 KGH の作用を検討した。GH の体重増加作用については 22 KGH も 20 KGH も同様にコビトラットの体重（雄雌共に）を増加させ、その増加率には差が認められなかった。今後 SDR の肝が産生する IGF-I ならびに GH 結合蛋白について研究を進める予定である。

## 2. ヒト 22 KGH と 20 KGH の SDR ボディーコンポジションに及ぼす影響

Adult の雌雄の SDR に recombinant のヒト 22 KGH とヒト 20 KGH を投与し、それらの体重増加作用と共に SDR ボディーコンポジションの変化について検討した。これらは GH の肝臓における脂質代謝調節と蛋白代謝調節を明らかにすることを目的としている。

## III. メラノーマ細胞のサイトカイン産生に対する ACTH の作用

我々がヒトリンパ節の悪性メラノーマから樹立し、理研の細胞銀行に登録したメラノーマ細胞株 (THMM; Ishi's library, RIKEN GENE BANK 総合カタログ No. 1, P 211, 1995) はインターロイキン (IL)-1B と IL-8 を産生している。これら IL の産生が ACTH によって影響を受ける可能性と ACTH によるメラノーマ細胞の形態変化を研究した。その結果、ACTH はメラノーマ細胞を増殖肥大させるだけでなく、IL-1B と IL-8 の産生を増加させた。

## IV. 共焦点レーザー顕微鏡を用いた毛細血管網の三次元的観察法に関する研究

理化学研究所つくばライフサイエンスセンターと共同で、形態形成と細胞外基質との関連について研究を行っている。細胞外基質を免疫蛍光染色し、共焦点レーザー顕微鏡を用いて三次元的に観察していると、ある種の細胞外基質の分布は毛細血管網の走行と密接な関連を有しているらしいことが推察されてきた。そこで、毛細血管網の走行と細胞外基質の分布とを同時に三次元的に捉えるために、蛍光物質で標識したゼラチンを用いる毛細血管網の観察法を新たに開発した。本法を用いることによって、胎児から成獣まで、ほとんどの器官で毛細血管網の走行を三次元的に観察することが可能であり、また、テネシンやラミニン等の細胞外基質、VIP 等の神経伝達物質を同時に染色して観察することができた。その結果、胎仔下垂体の間葉組織の分布と毛細血管網の発達とは密接な関連が認められた。さらに、成獣の小腸絨毛においてテネシンが縞状に欠損している部位には毛細血管が走行しているのが三次元的に示され、また小腸絨毛における VIP 陽性神経線維の走行は毛細血管網の走行とはあまり関連がないことが示された。

## V. マウス内分泌腺 CD4, CD8 陽性細胞の免疫組織化学的研究

マウス内分泌組織における T リンパ球の分布、出現頻度について、T リンパ球サブセットの表面抗原である CD4, CD8 に対する特異抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。下垂体前葉、甲状腺、副腎皮質、副腎髄質、精巣、卵巣のいずれの内分泌組織においても CD4 陽性、CD8 陽性の T リンパ球 (CD4<sup>+</sup> 細胞, CD8<sup>+</sup> 細胞) の存在が認められた。CD4<sup>+</sup> 細胞, CD8<sup>+</sup> 細胞は血管内腔や血管周囲に観察される他、ホルモン産生細胞 (下垂体前葉の GH 細胞や PRL 細胞, 甲状腺濾胞上皮細胞, 副腎皮質及び髄質細胞, 精巣間細胞, 卵巣の卵胞膜細胞及び黄体細胞) と接して存在しているものがよく観察された。精巣の曲精細管や卵巣卵胞上皮内には CD4<sup>+</sup> 細胞, CD8<sup>+</sup> 細胞の分布は認められなかった。今回の研究の結果から、内分泌組織内部において T リンパ球とホルモン産生細胞の間に相互作用が存在する可能性が考えられた。

## VI. GH 単独欠損ラット (SDR) の下垂体前葉各種ホルモン産生細胞の形態

昨年引き続き、SDR を用いた ovine GH 投与実験を行った。今回は child (33 日齢前後) の雌雄、及び adult (100 日齢前後) の雌雄を用いて GH 投与実験 (200 µg/rat/day を 1 日 1 回, 7 日間投与) を行った結果、いずれも GH 投与群の方が体重の増加率が大きかった。この中で今回は child の雄について、下垂体前葉 ACTH 細胞の微細形態を電子顕微鏡で観察し、比較検討した。核の観察される ACTH 細胞の中で、ゴルジ装置が観察できる細胞の出現頻度を検討した結果、コントロール群では約 40% であったのに対して GH 投与群では約 60% の細胞でゴルジ装置が観察できた。このことは GH 投与群では ACTH 細胞のゴルジ装置が発達して大きくなっているために、ゴルジ装置の観察できる細胞の出現頻度が高くなっているものと考えられる。つまり GH 投与群の ACTH 細胞の方がコントロール群のものより、ACTH の分泌機能が高まっていることが示唆された。従って、GH は直接的あるいは間接的に下垂体前葉の、少なくとも ACTH 細胞に影響を及ぼしていると考えられる。

## VII. GH 単独欠損ラット (SDR) 肝チトクローム P450 の加量的変化と性差による変化

GH 単独欠損ラット (SDR) とその対照として Sprague-Dawley rat (SD) を用いて肝のチトク



ローム P450 の加量的変化に対する GH の影響を調べた。成熟雄 SDR の肝の microsomal テストステロン (T) T2 $\alpha$ -と T2 $\beta$ -hydroxylations はともに対照の SD より低かったが T16 $\beta$ -hydroxylation は少し高かった。老齢の SD ラットでは T2 $\alpha$ -, T2 $\beta$ -, T6 $\beta$ -, T16 $\alpha$ -と T16 $\beta$ -hydroxylations はわずかに存在していた。老齢 SDR ではかなりの量の T6 $\beta$ -, T16 $\alpha$ -と T16 $\beta$ -hydroxylations が存在していた。これは SDR において CYP2B1, CYP2B2, CYP2C11 と CYP3A2 などの特異的な P450 が変化したことによるものと思われる。雄に特有な CYP2C11 と CYP3A2 が雌の SDR に出現したこと, ならびに雌 SDR に高レベルの CYP2B1 と CYP2B2 が存在していたことは正常ラットでは下垂体 GH が肝に作用して P450 を調節していることを推定させる。正常の雌に特異的な CYP2C12 が老齢の SDR の雄にも雌にも認められることは肝における P450 の発現が GH 以外の因子によって調節されていることを示すものと考えられる。

### VIII. その他

下記のヒト由来細胞株を理化学研究所内細胞開発銀行に検査登録した。(Riken Gene Bank, General Catalog No. 2 1996, 232-3)

① HFSKF-AE-V (RCB1139) 日本人無脳児由来の線維芽細胞

② HOUFXXX (RCB1171) ヒト super female の子宮頸部由来の線維芽細胞

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Nogami H, Tachibana T, Ishikawa H. Intra-uterine growth retardation due to growth hormone deficiency in rats. *Biol Neonate* 1995; 68: 412-8.
- 2) Nogami H, Tachibana T, Katayama T, Ishikawa H. The fine structure of dexamethasone-induced growth hormone cells in the anterior pituitary gland of the rat fetus. *Arch Histol Cytol* 1995; 58: 581-9.
- 3) Shimada M\*, Murayama N\*\*, Yamazoe Y\* (\*Tohoku Univ) Hashimoto H, Ishikawa H, Kato R\*\* (\*\*Keio Univ Sch Med). Age- and sex-related alterations of microsomal drug- and testosterone-oxidizing cytochrome P450 in Sprague-Dawley strain-derived dwarf rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 972-7.

### I. 学会発表

- 1) 橋本尚詞, 日下部守昭(理研), 石川 博. 共焦点レーザー顕微鏡を用いた毛細血管網の三次元的観察技法. 第100回日本解剖学会全国学術集会. 東京. 4月.
- 2) 橋本尚詞, 日下部守昭(理研), 石川 博. (シンポジウム) 共焦点レーザー顕微鏡を用いた毛細血管網の三次元的観察. 第51回日本電子顕微鏡学会学術講演会. 大阪. 5月.
- 3) Hinoshita F\*, Hashimoto H, Ogura Y\*, Hara S\*, Yamada A\* (\*Toranomon Hospital), Marumo F (Tokyo Med. and Dent. Univ.), et al. Spontaneous glomerular lesion and the effect of niva lenol (NIV) administration in IL-5 transgenic mouse (IL-5-Tg). 28th Annual Meeting of American Society of Nephrology. San diego. Nov.
- 4) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭(理研). 共焦点レーザー顕微鏡を用いた毛細血管網の三次元的観察法. 第112回成医会総会. 東京. 10月.
- 5) 立花利公, 大坪主税, 石川 博. SDR (GH 単独欠損ラット) の下垂体前葉・各種ホルモン産生細胞の形態について. 第100回日本解剖学会学術集会. 東京. 4月.

### IV. 著書

- 1) 石川 博, 大塚勝広(東京薬大), 小林静子(共立薬大). ヒトの発生. 小林静子, 谷 覚, 山川敏郎編. ファーマコバイオサイエンス. 3版. 東京: 廣川書店, 1996: 158-86.
- 2) 橋本尚詞. 消化と吸収を探る. 坂井建雄, 馬場悠男編. 日本解剖学会百周年記念特別展「人体の世界」図録. 東京: 読売新聞社, 1995: 64-71.
- 3) 橋本尚詞. 生殖と発生. 坂井建雄, 馬場悠男編. 日本解剖学会百周年記念特別展「人体の世界」図録. 東京: 読売新聞社, 1995: 72-5.
- 4) 橋本尚詞, 日下部守昭(理研). 細胞外基質. 藤田哲也監修. 石川春律, 高松哲郎編 新しい顕微鏡《第2巻》共焦点レーザー顕微鏡の医学・生物学への応用. 東京: 学際企画, 1995: 87-91.

### V. その他

- 1) 橋本尚詞. みる見るわかる解剖・生理. 看護学生. 1995: 43(1): 6-9, (2): 6-9, (3): 6-9, 43(4)6-9, (5): 6-9, (6)6-9, (7): 6-9, (9)6-9, (10): 6-9, (11): 6-9, (12): 6-9, (13): 6-10.

## 生理学講座第1

教授：馬詰 良樹 筋生理学・体力医学  
講師：竹森 重 筋生理学  
講師：渡辺 賢 筋生理学

### 研究概要

骨格筋，平滑筋の生理学的研究を行っている。また，ヒトを個全体としてとらえる体力医学的研究として不感蒸泄量の検討を看護学科と共同で行っている。

#### I. 無カルシウム状態での骨格筋収縮

骨格筋活性化過程において，トロポニンCへの $\text{Ca}^{2+}$ 結合以降，収縮がどのようにアクトミオシン全体にひきおこされるかは，未だ明らかではない。近年，トロポニンCが，アクトミオシンの協同的な振舞いをも支配しているのではないかということが示唆されているが，通常の $\text{Ca}^{2+}$ 収縮の系ではトロポニンCへの $\text{Ca}^{2+}$ 結合に関する協同性があるため，アクトミオシンの協同性だけをみることができない。そこで我々は，スキンドファイバーの低濃度ATPや高濃度ADP，低イオン強度環境で発現する $\text{Ca}^{2+}$ 非依存性収縮に対するトロポニンC除去の効果調べ，アクトミオシンの協同性に対するトロポニンCの作用を明らかにした。この様な収縮では， $\text{Ca}^{2+}$ 非感受性クロスブリッジが，他のクロスブリッジを活性化し，収縮へ導くと考えられる。上記の全ての $\text{Ca}^{2+}$ 非依存性収縮において，トロポニンC除去により，クロスブリッジによる張力活性化の経過が抑制された。これらのことから，トロポニンCは，収縮反応一般において，アクトミオシンの協同性を高めていることが示唆された。

#### II. ADP結合による硬直筋の分子形態変化

骨格筋は細胞内にMgATPがないと太いフィラメントから突き出ているミオシン頭部が，細いフィラメントのアクチン分子に強く結合して硬直状態という特徴的な分子構築を持った状態に陥る。この過程で硬直張力といわれる張力の発生がある。スキンドファイバーをMgATPのない人工塩類溶液中で硬直状態にし，これにMgATPの加水分解産物の一つであるMgADPを加えると，ミオシン頭部はMgADPを結合する。このとき硬直張力はわずかに減少することから，ミオシン頭部とアクチンの架橋構造（硬直クロスブリッジ）にMgADP結合により

構造変化がもたらされることが予想された。そこでウシガエル縫工筋からのスキンドファイバーをもちいて，MgADP結合に伴うファイバー内の分子レベルの構造変化をX線回折法により調べた。X線源には筑波の高エネルギー物理学研究所の放射光を用いた。X線回折像の記録にはイメージングプレートまたはクールドCCDカメラを用いたX線カメラシステムを用いた。前者ではプレートやその読み取り毎のばらつきがあるが，カメラシステムでは高い再現性を期待できるからである。

1 mM ADPを加えると，3次のミオシン子午反射が強度を50-80%増大し6次のミオシン子午反射も増強した。赤道反射やアクチン層線には変化が見られなかった。

これらの結果は硬直クロスブリッジにMgADPが結合すると，その時にミオシン頭部はアクチンから解離することなしに構造変化をきたすことを示している。この構造変化は，ミオシン分子のヌクレオチド結合部位にあると知られているクレフトが閉じることによるミオシン頭部の動きを反映している可能性がある。（本研究は東北大学医学部・八木直人博士との協同研究である。）

#### III. 骨格筋のエネルギー変換機構

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。収縮時にこのエネルギー入力と出力は釣り合い，熱力学第1法則が成り立っている。しかし，速い短縮をするときには，一過性にこのバランスが崩れていることが示唆されている。仕事は分子レベルでの実験が行われ，ATP分解測定と合わせて収縮の分子機構の議論がされている。しかし，熱測定に関しては50年前と相変わらず細胞の集合体である全筋標本の測定結果しか得られていない。収縮の分子機構を議論するためには，この一過性のバランスの崩れの原因をより詳細に測定する必要がある。もし筋原線維を試料とした熱測定ができれば筋原線維では収縮系の立体構造は保たれながらも速やかな溶質の拡散が期待できるから，詳細に化学反応経過を追えるし，細胞に付随する反応による熱産生を抑えられるだろう。そこでここ数年，短縮中の筋原線維が産生する熱量の測定のため従来のストップフロー法の改良を試みてきた。筋原線維の短縮時間は非常に短いため溶液の混合を速やかに行うことが必要となる。筋原線維標本では蛋白質濃度を上昇させると急速に溶液の粘性が上昇することが知られ，この粘性の上昇のために溶液の混合が遅くなることが考えられたため，溶液の混合効率を

調べたところ、3 mg/ml 程度の蛋白濃度では速やかに反応の開始が起こることが示唆された。現在用いているサーモパイルでは一万分の二度の分解能が確認できている。この装置を用いて、筋原線維の収縮に伴う熱産生を測定したところ、 $6/s^{-1}$  の ATP 分解速度に相当する熱産生が観察され、全筋標本で観察された速い短縮中の過剰な熱産生が観察された。

#### IV. オカダ酸のスキンド平滑筋収縮抑制機構

フォスファターゼ阻害薬であるオカダ酸は、生筋標本や黄色ブドウ球菌  $\alpha$  毒素処理で作成し、細胞膜構造・機能が一部残存しているスキンド標本の収縮を不可逆的に抑制する。一方、細胞膜構造・機能を殆ど破壊するサポニンやトリトンで作成したスキンド標本では、オカダ酸は収縮抑制作用をもたない。

このことから、オカダ酸の収縮抑制作用の発現には、スキンド処理後も細胞膜構造・機能がある程度残存することが必要であることが示唆される。ところで、サポニン抽出成分である  $\beta$  エスシン処理によって作成したスキンド標本の細胞膜構造・機能の残存度は、 $\beta$  エスシン処理濃度・時間によって異なる。であるなら、低濃度  $\beta$  エスシン処理標本ではオカダ酸の収縮抑制機構の発現を、高濃度  $\beta$  エスシン処理標本ではオカダ酸の収縮抑制機構の消失を観察できるだろう。この仮説の検証をモルモット門脈縦走筋および盲腸紐標本を用いて行った。オカダ酸による収縮抑制効果は、 $100 \mu\text{M}$  以下の低濃度  $\beta$  エスシン処理によって作成したスキンド標本のみならず、 $1 \text{mM}$  という高濃度  $\beta$  エスシン処理によって作成し、細胞膜構造・機能が残存しないと考えられるスキンド標本でも観察された。更に、スキンド処理による細胞分子の漏出程度の検討を行ったところ、サポニン処理時に漏出するフィラミンやミオシン等の構造蛋白や収縮蛋白の漏出が、 $\beta$  エスシン処理時には、たとえ処理濃度を  $1 \text{mM}$  に上げてても殆どみられなかった。以上の結果は、スキンド標本におけるオカダ酸の平滑筋収縮抑制効果の発現条件は、細胞膜構造・機能の一部残存というよりは、細胞全体・または収縮蛋白の規則的配列の保存であると考えの方が妥当であることを示唆する。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Konishi M, Watanabe M. Resting cytoplasmic free  $\text{Ca}^{2+}$  concentration in frog skeletal muscle measured with fura-2 conjugated to high molecular

weight dextran. *J Gen Physiol* 1995; 106: 1123-50.

- 2) Takemori S, Yamaguchi M, Yagi N (Tohoku Univ). Effects of adenosine diphosphate on the structure of myosin cross-bridges: an X-ray diffraction study on a single skinned frog muscle fibre. *J Musc Res Cell Motil* 1995; 16: 571-7.
- 3) Watanabe M, Nakano M (Dept Obstet Gynecol). Force-inhibiting effect of okadaic acid on skinned rat uterus permeabilized with  $\alpha$ -toxin. *Pflügers Arch* 1995; 430: 754-6.

#### III. 学会発表

- 1) Konishi M, Watanabe M, Kurihara S. pCa vs. force relation in intact skeletal muscle fibers of frogs. The 2nd Joint Meeting of the Physiological Societies of Japan, U.K. and Eire. Okazaki. Mar. [*Jpn J Physiol* 1995; 45: S85]
- 2) Yagi N (Tohoku Univ), Takemori S, Yamaguchi M. X-ray diffraction studies on single skinned muscle fibres. The 2nd Joint Meeting of the Physiological Societies of Japan, U.K. and Eire. Okazaki. Mar. [*Jpn J Physiol* 1995; 45: S82]
- 3) Takemori S, Yamaguchi M, Yagi N (Tohoku Univ), Umazume Y. Effects of vanadate on a single frog skinned muscle fiber. The 2nd Joint Meeting of the Physiological Societies of Japan, U.K. and Eire. Okazaki. Mar. [*Jpn J Physiol* 1995; 45: S195]
- 4) Watanabe M, Nakano M (Dept Obstet Gynecol). Does phosphatase inhibition induce suppression of skinned smooth muscle contraction? The 2nd Joint Meeting of the Physiological Societies of Japan, U.K. and Eire. Nagoya. Apr. [*Jpn J Physiol* 1995; 45: S195]
- 5) Umazume Y, Takemori S, Yamaguchi M. Physiological significance of viscoelastic structures in myoplasm. *Muscle Elastic Proteins*. Chiba. Oct.
- 6) Ohno T. The measurement of heat production by rapidly shortening myofibrils of rabbit psoas muscle. *Bionic Design Workshop '96*. Tsukuba. Mar.

#### V. その他

- 1) 芳賀佐和子, 馬詰良樹. 夜間睡眠時体重減少の個人差および季節差に関する研究. *小野スポーツ科学* 1995; 3: 113-24.

## 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  
助教授：小西 真人 心筋・骨格筋の興奮収縮連関

### 研究概要

#### I. 心筋の興奮収縮連関に関する研究

- 1) 心筋に対する機械的刺激により誘発される細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化と筋小胞体の関係に関する研究

温血動物心筋に機械的刺激を与えると張力依存性に  $\text{Ca}^{2+}$  に対するトロポニン C の親和性が変化して  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントに影響がでることを報告してきた。本年度はこの機械的刺激誘発  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントの変化と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  調節機構との関係を検討した。

フェレットの右室乳頭筋にエクオリン法を適用して，細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントと張力を同時測定した。筋長を  $L_{\max}$  から 92%  $L_{\max}$  まで急激に短縮させると，張力は減少してから再発生した。筋長変化に一致して細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  は一過性に増加した (extra- $\text{Ca}^{2+}$ ) (ext-Ca)。  $L_{\max}$  の張力と筋長変化により再発生した張力との差 (張力変化分) の時間経過は，ext-Ca の時間経過よりも長く，張力変化が持続しているにも拘わらず ext-Ca は減衰した。

標本をカフェイン (5 mM) で処理した後，筋長変化により誘発される ext-Ca の時間経過と張力変化分の関係を観察した。カフェイン処理筋では Ca トランジェントと張力の時間経過が著しく延長し，ext-Ca と張力変化分の時間経過はよく一致した。カフェインにより筋小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出を促進して見かけ上，筋小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  取り込みを抑制すると，張力変化分と ext-Ca の間により一致が観察されたので，筋長変化により誘発された ext-Ca は主に筋小胞体により除去されるものと考えられた。同様に，標本をリアノジン (5  $\mu\text{M}$ ) で処理した標本でも筋長変化分と ext-Ca の時間経過との間に比較的良好な一致が認められた。

- 2)  $\beta_1$  受容体刺激時の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ —張力関係に関する研究

心筋の単収縮は刺激を与える前の筋長 (初期長) に著しく影響される。この細胞内機構は，筋長に依存して収縮蛋白系の  $\text{Ca}^{2+}$  に対する親和性が増加するためと考えられている。この筋長に依存した収縮蛋

白系の  $\text{Ca}^{2+}$  感受性変化にトロポニン-I が関与しているか否かを調べるために  $\beta_1$  受容体に選択的に結合し，トロポニン-I を燐酸化するイソプロテレノールの存在下で，長さ—張力関係を調べた。定常状態における長さ—張力関係を得るために，フェレット右室乳頭筋をリアノジンで処理し，強縮を発生させて，その時の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度—張力関係 (pCa-tension relation) を測定した。92%  $L_{\max}$  と  $L_{\max}$  における細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度—張力関係を測定すると，筋の伸張により細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度—張力関係は左方移動した。イソプロテレノール存在下では，細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度—張力関係は右方移動した。また，イソプロテレノール存在下では，筋長変化による細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度—張力関係の変化は少なかった。これらの結果は，トロポニン-I も筋長変化によっておこる収縮蛋白系の  $\text{Ca}^{2+}$  感受性変化に関与していることを示唆している。

- 3) 細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  除去におけるミトコンドリアの役割に関する研究

フェレット右室乳頭筋の表層細胞内にエクオリンを注入して，細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化を測定し， $\text{Ca}^{2+}$  除去に対するミトコンドリアの関与を調べた。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  除去の指標として  $\text{Ca}^{2+}$  信号の減衰時間を測定し，筋小胞体，Na-Ca 交換系，およびミトコンドリアに対する阻害剤の効果を観察した。阻害剤により減衰時間が延長したときに，その阻害剤によって抑制される  $\text{Ca}^{2+}$  除去機構が作動しているものと考えた。その結果，筋小胞体から  $\text{Ca}^{2+}$  が持続して放出され，見かけ上筋小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  取り込みが抑制されていて，低温により Na-Ca 交換系が抑制されているときにはミトコンドリアによる  $\text{Ca}^{2+}$  除去が顕著に働くことが明らかになった。

- 4) 温血動物心室筋に対するバゾプレッシンの変力効果

温血動物心室筋に対するバゾプレッシン (arginine-vasopressin, AVP) の変力作用機構を調べた。ラットの右室乳頭筋，および単一細胞の  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントを，それぞれエクオリンと fura-2 を用いて収縮と同時に測定した。0.1  $\mu\text{M}$  の AVP により乳頭筋では  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントと張力に変化が見られなかったが，単一心筋では  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントと短縮率の抑制が観察された。単一心筋細胞の結果は，摘出灌流心における AVP の陰性変力作用と同様であり，この陰性変力作用は  $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントの減少を伴っていることが明らかになった。

## II. 平滑筋細胞内 $Mg^{2+}$ 調節機構に関する研究

細胞内  $Mg^{2+}$  は種々の細胞機能を調節しているが、その調節機構は明らかでない。平滑筋細胞内  $Mg^{2+}$  濃度を  $Mg^{2+}$  指示薬 fura-2 (mag-fura-2) を用いて測定し、細胞内  $Mg^{2+}$  調節機構を調べた。モルモット盲腸紐の縦走筋条片に fura-2-AM を負荷し、2 波長 (382 nm, 350 nm) 励起により 500 nm の蛍光強度比を  $Mg^{2+}$  信号として解析した。標本をイオノフォア (Br-A23187, monensin, nigericin, 各 20  $\mu$ M) で処理し、細胞外液の  $Mg^{2+}$  濃度を変えて、細胞内  $Mg^{2+}$  濃度と等しくなったと考えられる時点で fura-2 の蛍光信号と細胞内  $Mg^{2+}$  濃度との関係を求めた。測定値を  $Mg^{2+}$  に対する fura-2 の解離定数 5.15 mM を使って近似すると理論曲線によく一致した。この結果を用いて計算すると細胞内  $Mg^{2+}$  濃度は  $0.97 \pm 0.052$  mM であった。

標本を  $Na^+$  除去液で灌流すると細胞内  $Mg^{2+}$  濃度は約 2 時間で  $1.96 \pm 0.09$  mM に増加し、 $Na^+$  の添加により細胞内  $Mg^{2+}$  濃度は回復した。これらの結果は、細胞外  $Na^+$  濃度勾配に依存した細胞内  $Mg^{2+}$  の排出機構が働いていることを示唆している。

## III. 骨格筋の細胞内 $Mg^{2+}$ および $Ca^{2+}$ 濃度の同時測定と興奮収縮連関に対する細胞内 $Mg^{2+}$ の影響

蛙骨格筋単一線維内に  $Mg^{2+}$  指示薬 (fura-2) と  $Ca^{2+}$  指示薬 (Ca-green-5N) を同時に注入して、細胞内  $Mg^{2+}$  濃度のゆっくりした変化と  $Ca^{2+}$  トランジェントを同時に測定することができた。細胞内に  $Mg^{2+}$  を注入すると細胞内  $Mg^{2+}$  濃度は増加し、 $Ca^{2+}$  トランジェントは減少した。細胞内に EDTA を注入すると細胞内  $Mg^{2+}$  濃度は約 1/2 にまで減少して、 $Ca^{2+}$  トランジェントは増大した。これらの結果は、細胞内  $Mg^{2+}$  は筋小胞体の  $Ca^{2+}$  放出を直接制御していることを示唆している。この研究は、米国 Bockus Research Institute の Dr. Joshua Berlin との日本学術振興会助成金による共同研究である。

## IV. 体力医学に関する研究

- 1) 発育・発達から検討した立位の安定性に関する研究

4 才児を対象に開眼および遮眼時の安静立位における重心動揺と接地足底面積の変化を測定して、視覚系と深部感覚系が立位姿勢の制御にどのように関わっているかを検討した。その結果、重心動揺の単位面積当たりの軌跡長が比較的遮眼により影響されにくく、5 才児の方が年少者よりも成人に近い値

をとったことから、この値が深部感覚系の関与の程度を反映している可能性があることがわかった。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Tanaka E, Kawai M, Kurihara S. Effects of a new inotropic drug (DN-9693) on  $Ca^{2+}$  transients and contraction in ferret ventricular muscles. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 227-32.
- 2) Tanaka T, Komukai K, Kawai M, Tanaka E, Kurihara S. Effects of thapsigargin on aequorin-injected and skinned preparations of ferret ventricular muscles. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 357-62.
- 3) Kurihara S, Komukai K. Tension-dependent changes of the intracellular  $Ca^{2+}$  transients in ferret ventricular muscles. *J Physiol* 1995; 489: 617-25.
- 4) Konishi M, Watanabe M. Resting cytoplasmic free  $Ca^{2+}$  concentration in frog skeletal muscle measured with fura-2 conjugated to high molecular weight dextran. *J Gen Physiol* 1995; 106: 1123-50.
- 5) Konishi M, Watanabe M. Molecular size dependent leakage of intracellular molecules from frog skeletal muscle fibers permeabilized with  $\beta$ -escin. *Pflügers Archiv* 1995; 429: 598-600.
- 6) Usui N, Maekawa K, Hirokawa Y. Development of the upright postural sway of children. *Develop Med Child Neurol* 1995; 37: 985-96.
- 7) 白井永男. 学校での素足生活が児童の直立時安定保持能力の発達に及ぼす影響. *デサントスポーツ科学* 1995; 16: 50-61.
- 8) 白井永男. 重心動揺の発達の变化. *理学療法科学* 1995; 10: 167-73.
- 9) 白井永男, 渡邊 功(静岡産業大). 靴着用の長い歴史を有する人々の直立時接地面の形状について: チェコと日本の比較から. *学校保健研究* 1995; 37: 227-39.
- 10) 尾泉 博, 白井永男. 近赤外分光分析法による  $HbO_2$  ならびに Hb 濃度変化の非侵襲的測定. *慈恵医大誌* 1995; 110: 799-812.

### II. 総説

- 1) 小西真人, 栗原 敏. 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の光学的測定法概説. *日生理誌* 1995; 57: 313-24.
- 2) 栗原 敏, 田中正史, 川井 真, 小武海公明, 田中悦子, 小西真人. 心筋細胞内  $Ca$  イオン動態と収縮の関係. *Ther Res* 1995; 16: 47-50.

### III. 学会発表

- 1) 川井 真, 栗原 敏. 温血動物の心筋および骨格筋の筋小胞体 Ca 調節機構の機能的差異について. 第 59 回日本循環器学会学術集会. 名古屋. 4 月.
- 2) 小武海公明, 栗原 敏. 心室筋細胞内 Ca トランジェント及び張力に対するアデノシンの効果. 第 59 回日本循環器学会学術集会. 名古屋. 4 月.
- 3) 小武海公明, 栗原 敏. 心筋のスターリング機構は細胞内 Ca トランジェントを変化させているか. 第 59 回日本循環器学会学術集会. 名古屋. 4 月.
- 4) 田中悦子, 栗原 敏. 低温液灌流心筋の細胞内 Ca<sup>2+</sup> 調節機構. 第 59 回日本循環器学会総会. 名古屋. 4 月.
- 5) 栗原 敏. 細胞内 Ca<sup>2+</sup> による心筋収縮制御の問題点. 循環器学術講演会. 浜松. 6 月.
- 6) Kurihara S, Komukai K, Kawai M, Tanaka E, Konishi M. The affinity of cardiac troponin-C for Ca<sup>2+</sup> is decreased by the detachment of the cross-bridges. Sendai International Symposium. Sendai. May. [Heart and Vessels 1995; suppl 10: 11]
- 7) Tanaka E, Kurihara S. Effect of the action potential on the Ca<sup>2+</sup> removal mechanisms at low temperature in ferret ventricular muscles. Sendai International Symposium. Sendai. May.
- 8) Komukai K, Kurihara S. Developed tension in twitch modulates the decay of calcium transients in ferret cardiac muscles. Sendai International Symposium. Sendai. May.
- 9) Kurihara S, Komukai K. Effects of length changes on Ca transients in ferret papillary muscles treated with isoprenaline. Oscar Landendorff Symposium Stuttgart. Germany. Jun. [J Mol Cell Cardiol 1995; 27(6): A322]
- 10) Tanaka E, Kurihara S. Effect of the action potential on the Ca<sup>2+</sup> removal mechanisms in ferret cardiac muscles. The 15th World Congress of the International Society for Heart Research. Prague. July.
- 11) Tanaka E, Kurihara S. Intracellular Ca<sup>2+</sup> removal mechanisms at low temperatures in ferret cardiac muscles. 17th Congress of the European Society of Cardiology. Amsterdam. Aug. [Eur Heart J 1995; 16: 120]
- 12) Komukai K, Kurihara S, Kawai M. Mechanism of the positive inotropic effects of the active metabolite of pimobendan on ferret myocardium. The 15th World Congress of the International Society for Heart Research. Prague. July. [J Mol Cell Cardiol 1995; 27(6): A137]
- 13) 栗原 敏. 細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度変化による心筋の収縮

制御. 第 112 回成医会総会特別講演. 東京. 10 月.

- 14) 栗原 敏. 心筋の長さ一張力関係の細胞内機構. 第 18 回心筋代謝研究会. 秋田. 9 月.
- 15) Komukai K, Kurihara S. Length-dependent shift of calcium-tension relation in tetanized-ferret papillary muscles. The XII Meeting of the Japanese Section of the International Society for Heart Research. Osaka. Dec. [J Mol Cell Cardiol 1995; 27(11): A506]
- 16) Kurihara S. Alteration in the Ca<sup>2+</sup> signal induced by cross-bridge attachment. The XII Meeting of the Japanese Section of the International Society for Heart Research. Osaka. Dec.
- 17) 田代倫子, 小西真人, 栗原 敏. 蛍光 Mg 指示薬 Fura-2 のモルモット盲腸平滑筋細胞内 calibration. 筋収縮・細胞運動研究学会. 東京. 12 月.
- 18) 田中悦子, 栗原 敏. 心筋細胞内 Ca<sup>2+</sup> 除去におけるミトコンドリアの役割. 筋生理の集い. 東京. 2 月.
- 19) 小武海公明, 栗原 敏. 収縮蛋白の Ca 感受性の筋長依存性におけるトロポニン I の役割. 第 60 回日本循環器学会総会. 大阪. 3 月.
- 20) 小武海公明, 石川哲也, 栗原 敏. 細胞内アシドーシスによる心筋の陰性変力作用のメカニズム. 第 60 回日本循環器学会総会. 大阪. 3 月.

### IV. 著 書

- 1) Kurihara S, Saeki Y, Komukai K, Kawai M. Changes in intracellular Ca<sup>2+</sup> signals induced by mechanical perturbations in mammalian cardiac muscles. In: Maruyama K, Nonomura Y, Kohama K, eds. Calcium as cell signal. Tokyo: Igaku-Shoin, 1995: 43-8.
- 2) 栗原 敏. 第 2 章血液と体液, 第 3 章循環, 第 4 章呼吸, 第 8 章腎と排泄. 中野昭一, 白石武昌, 栗原 敏編. 学生のための生理学. 東京: 医学書院, 1995: 2-27, 28-51, 52-64, 130-40.
- 3) 栗原 敏. 神経・筋の運動生理とトレーニング効果. 黒田善雄, 小野三嗣監. 福田市蔵, 岡本 登, 南谷和利, 井形高明編. スポーツ医学マニュアル. 東京: 診断と治療社, 1995: 116-30.

## 生化学講座第1

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

### 研究概要

#### I. 脳，神経系の生化学

##### 1. ビタミン B<sub>6</sub> と脳生理活性アミンの研究

##### 1) 生理活性アミンによる脳内ピロドキサルリン酸 (PLP) の調節機構

*In vitro* 実験で dopamine (DA) が PLP と不可逆的結合する事実から，マウスへの L-DOPA 負荷による脳内 DA 上昇と PLP の減少，そして脳内では産生された DA と PLP からなる PLP-DA 結合体の増加を直接検出した。この結合体は補酵素としての機能は消失していた。この事実は他のアミンでも程度の差はあるが認められた。このことから脳においては，生理活性アミンの恒常性維持のためアミンによる PLP の自己調節が考えられた。

##### 2) PLP 結合蛋白質の検索

肝癌細胞内での PLP 結合蛋白質の検索を PLP (蛋白結合 PLP でもよい) を特異的に認識する単クローン抗体 MAb210 を用いて行った。1 mg/ml ピロドキシン添加培養のフォスファターゼ抑制下における抽出液を作製 SDS-PAGE，ウェスタンブロットでは，60，55，40 kDa の3本のバンドが，一方免疫沈降では 60 kDa の蛋白質が特異的に検出された。現在その性格を検討中である。

##### 2. ユビキチン (Ub) の研究

##### 1) 脳虚血と Ub

一過性脳虚血後のヒポカンパスと neocortex における Ub，Ub 化蛋白質の変動を，新に cloning したラット UbC，UbB，UbS30 の遺伝子の発現状態から検討した。20 分の前脳虚血では，これら遺伝子の発現は虚血再還流後一過性の減少，ついで 4 時間で発現の peak を認め，24 時間で正常レベルに帰した。一方，持続的中大脳動脈閉塞モデルではやはり 4 時間後にその peak がみられたが，hsp70 の発現に比較して遅れた。いずれの実験でも特に UbC の発現が虚血に敏感に反応していた。これらの結果から虚血再還流後まず Ub 化蛋白質の急増ついで free Ub 量の減少，そして，その後 Ub 遺伝子の発現という連続的変動がみられた。

##### 2) 虚血性脳症患者の予後判定への応用

虚血性脳症患者脳脊髄液中の free Ub 濃度の増加と患者の神経学的予後改善は有意の負の相関を示した。今後症例を増やす意義がありそうである。

##### 3) その他

家族性筋萎縮性側索硬化症由来細胞のスーパーオキサイドディスムテース (SOD) 活性を測定した。本家系患者繊維芽細胞中の酵素活性は，著しい低下をみとめ，病状進行速度との相関が考えられた。

#### II. がんの生化学

##### 1. 高分子化ドキシソルピシン (DXR) の多剤耐性克服機能の解明の研究

高分子化 DXR の細胞内動態から殺細胞硬化発現物質は分子量 1-2kDa の DXR を含む metabolic adducts であることが結論されたが，この adducts の一部は DXR 同様 P-glycoprotein (Pgp) により細胞外に汲みだされた。これらの物質の構造解析から Pgp に汲み出されない最小の DXR 修飾のための付加化合物の構造を決めた。この修飾 DXR は極めて殺細胞硬化が強く，多剤耐性はほぼ完全に克服可能であった。現在本薬剤の効果の主たる作用機構を解析中である。一方，mitochondria を介する細胞障害に対し，本複合体の呼吸障害，膜の過酸化，MnSOD の誘導等への影響を検討中である。

##### 2. 細胞分化，癌化による Ub の変動と Ub 化標的蛋白質の同定

PC12 の分化誘導にともなう Ub 化蛋白 (マルチ Ub 鎖)，free Ub そして，Ub 遺伝子発現に連続的な変動が認められた。また分化誘導時，核には特にマルチ Ub 鎖の増加がみられた。一方，肝細胞癌患者血清中にはマルチ Ub 鎖が有意に増加し，肝癌組織中でもマルチ Ub 鎖は硬変肝，肝炎肝より有意な高値を示した。そこで肝実験化学発癌でこの動態を検討中である。分化，癌化に伴う Ub 化標的蛋白質をこれから実験系を利用して同定すべく努力中である。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Kamikubo T, Hayashi T, Ohkawa K. Lack of effect of transient ischemia on ubiquitin conjugation. *Neurochem Res* 1995; 20: 391-4.
- 2) Takada K, Nasu H\*, Hibi N\*, Tsukada Y\* (\*SRL), Ohkawa K, Fujimuro M, (Hokkaido Univ), et al. Immunoassay for the quantification of intracellular multi-ubiquitin chains. *Eur J Bio-*

chem 1995; 233: 42-7.

- 3) Aoki M\*, Abe K\*, Houi K, Ogasawara M\*, Matsubara Y\*, (\*Tohoku Univ) Kobayashi T, et al. Variance of age at onset in a Japanese family with amyotrophic lateral sclerosis associated with a novel Cu/Zn superoxide dismutase mutation. *Annal Neurol* 1995; 37: 676-9.
- 4) Kamikubo T, Hayashi T. Changes in proteasome activity following transient ischemia. *Neurochem Int* 1996; 28: 2-12.
- 5) Asakura T, Takahashi N, Ohkawa K, Hibi N (SRL). Regulation of pyridoxal-5'-phosphate level by biogenic amine in mouse brain. *Neurochem Res* 1996; 21: 47-50.

### III. 学会発表

- 1) 大谷-金子律子\*, 浅原美恵子\*(聖マリ), 高田耕司, 林 敬, 大川 清, 横沢英良(北大), ほか. NGF により誘導される PC12h 細胞核内のユビキチン化蛋白質. 第 100 回日本解剖学会総会. 東京, 4 月.
- 2) 大川 清. PLP-ELISA 系の改良. 第 345 回ビタミン B 研究委員会. 東京, 4 月.
- 3) 磯西誠治, 塩塚重正, 落合和徳, 安田 允, 寺島房輝, 大川 清. ノードマウス移植ヒト卵巣癌における TNF $\alpha$  のシスプラチン感受性増強能とマウス生存率の改善. 第 47 回産婦学会総会. 名古屋, 4 月.
- 4) 高橋直人, 朝倉 正, 大川 清, 塚田 裕(SRL). 蛋白結合アドリアマイシンの細胞内薬物動態. 第 1 回日本生化学会春季大会. 別府, 5 月.
- 5) 朝倉 正, 高田耕司, 高橋直人, 大川 清, 日比 望(SRL). 生理活性アミンによる脳内ピリドキサルリン酸量の調節. 第 5 回臨床化学会関東支部学術総会. 東京, 5 月. [日本臨床化学会関東支部会誌 1995; 5: 46-7]
- 6) 朝倉 正, 大川 清. 生理活性アミンとピリドキサルリン酸の結合. 第 346 回ビタミン B 研究委員会. 盛岡, 6 月. [ビタミン 1995; 69: 462]
- 7) 大川 清, 朝倉 正, 高田耕司, 高橋直人, 野賀正史, 平河多恵. リン酸化ビタミン B<sub>6</sub> を認識する抗体と測定系の作製. 第 47 回日本ビタミン学会大会. 盛岡, 6 月. [ビタミン 1995; 69: 245]
- 8) 朝倉 正, 大川 清, 高橋直人, 平河多恵. 生理活性アミンのピリドキサルリン酸との結合ならびにピリドキサルキナーゼ活性への影響. 第 47 回日本ビタミン学会大会. 盛岡, 6 月. [ビタミン 1995; 69: 245]
- 9) Ohtani-Kaneko R\*, Asahara M\*, Sawatari K\* (\*St Marianna Univ), Takada K, Hayashi T, Ohkawa K, et al. Ubiquitin in nuclei of neurons and PC12 cells during development substance in the nuclei of rat LH cells. Fourth IBRO World Congress of Neuroscience. Kyoto. July.
- 10) 朝倉 正, 高橋直人, 大川 清. 蛋白質結合ドキシソルビシンの抗腫瘍硬化発現機構の検討. 第 68 回日本生化学会大会. 仙台, 9 月. [生化学 1995; 67: 840]
- 11) 高田耕司, 野賀正史, 藤室雅弘\*, 沢田 均\*, 横沢英良\*, (\*北大), 大川 清. 2 種類のイムノアッセイによる細胞内ユビキチンの動態解析. 第 67 回日本生化学会大会. 仙台, 9 月.
- 12) 高田耕司, 野賀正史, 大川 清, 大谷-金子律子(聖マリ), 横沢英良(北大). 遊離型および鎖状結合型ユビキチンの細胞の分化や熱ショックに伴う変動. 日本動物学会第 66 回大会. 東京, 9 月.
- 13) 高田耕司, 阿部俊夫, 田中照二, 高橋直人, 横沢英良(北大), 塚田 裕(SRL). 肝癌における血清および組織中の multiubiquitin chain の増加. 第 33 回日本癌治療学会総会. 札幌, 9 月.
- 14) 高橋直人, 朝倉 正, 大川 清, 塚田 裕(SRL). 蛋白結合ドキシソルビシンの細胞内薬物動態. 第 54 回日本癌学会大会. 京都, 10 月.
- 15) 野賀正史, 林 敬, 高田耕司, 大川 清. 一過性脳虚血後のユビキチン遺伝子の発現について. 第 112 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 16) 小林孝彰. C6 グリオーマ細胞の二種類のアクチン繊維と細胞形態. 第 48 回日本細胞生物学会大会. 東京, 9 月. [Struct Func 1995; 20: 561]
- 17) Takahashi N, Asakura T, Ohkawa K, Tsukada Y (SRL). Pharmacokinetics of bovine serum albumin-doxorubicin conjugate in multidrug resistant hepatoma cell *in vitro*. The 12th Asia Pacific Cancer Conference. Singapore. Oct.
- 18) Asakura T, Takahashi N, Ohkawa K, Takada K, Noga M. Degradation adduct(s) of bovine serum albumin-doxorubicin conjugate expresses cytotoxicity against multidrug resistant tumor cells. The 12th Asia Pacific Cancer Conference. Singapore. Oct.
- 19) Shibasaki T, Takada K, Ohkawa K, Yokosawa H (Hokkaido Univ), Ohno I, Gomi H, et al. Accumulation of urea-soluble multiubiquitin chains in cultured proximal tubular cells damaged by cadmium. 28th Annual meeting of American Society of Nephrology. San Diego. Nov.
- 20) 高橋直人, 朝倉 正, 福田佳三, 大川 清. 多剤耐性克服剤高分子化ドキシソルビシンの細胞内動態. 第 29 回制癌剤適応研究会. 盛岡. 3 月.

### IV. その他

- 1) 高田耕司, 那須英和\*, 日比 望\*, 塚田 裕\* (\*SRL), 柴崎敏昭, 大川 清, ほか. 遊離型ユビキチン



## 生化学講座第2

教授: 林 伸一	栄養学, 代謝調節
教授: 村上 安子	代謝調節
講師: 山下 洵子	栄養学
講師: 西山 正輝	細胞内情報伝達機構
講師: 松藤 千弥	分子生物学

### 研究概要

#### I. オルニチン脱炭酸酵素 (ODC) の調節機構

ポリアミン合成の鍵酵素である ODC は代謝回転が動物酵素中もっとも速く, 種々の増殖刺激によって顕著に誘導される一方, ポリアミンで負のフィードバック調節をうける。私達は ODC の調節の分子機序解明を目的とし, これまでにポリアミンで誘導される調節蛋白質アンチザイムが ODC に結合すると ODC は 26S プロテアソームによって分解されることを, インビトロ(無細胞抽出液, 純化再構築系)ならびにインビボ(培養細胞)で明らかにした。またポリアミンはアンチザイム mRNA の翻訳フレームシフトを誘発することによってアンチザイムを誘導することを発見した。今年度の成果は以下の通りである。

##### 1. 細胞レベルにおいても 26S プロテアソームが ODC を分解する

プロテアソームに特異的な阻害剤ラクタシスチンを用いて, 培養細胞においてもプロテアソームが構成的ならびにアンチザイム依存的 ODC 分解を触媒することを確認した。

##### 2. 浸透圧依存的 ODC 分解調節機構

ODC は細胞を低浸透圧環境に置くと安定化し, 常圧, あるいは高浸透圧下では不安定化する。この浸透圧依存的 ODC 分解を触媒するのもプロテアソームであること, 安定性の変動は細胞質のアンチザイム濃度に依存することを明らかにした。その機構として, 浸透圧の上昇による細胞容積の減少に伴い細胞質のポリアミン濃度が上昇し, 新たなアンチザイムが誘導されるとともに, 膜結合型アンチザイムが細胞質に移動して, 細胞質アンチザイムの濃度が上昇し ODC 不安定化が起こると推定した。

##### 3. ODC のプロテアソームによる分解の認識領域の検討

ODC と高い相同性をもつが ODC より安定で, アンチザイムと高い親和性で結合するがアンチザイムによる不安定化を受けないアンチザイムインヒビターと ODC のキメラを作成して ODC 分解の認識

領域を探索した。その結果、ODCのC末端側の約1/3が重要であることがわかった。

#### 4. ヒトアンチザイム遺伝子の構造—機能解析

アンチザイムは、発癌過程への関与が示唆されているODCに対して拮抗的な役割をもち、発癌を抑制する機能をもつ可能性がある。これを検証するため、ヒトアンチザイム遺伝子をクローン化し、分子遺伝学的検討を始めた。

#### 5. アンチザイム mRNA の翻訳フレームシフト機構

アンチザイム mRNA の翻訳フレームシフト信号は、動物の翻訳系では開始フレームの最終コドンからの+1フレームシフトを引き起こす。この現象に関与する翻訳系側の因子を検索するため、遺伝解析の容易な出芽酵母発現系を用いたフレームシフト検出系を構築した。ラットのフレームシフト信号は出芽酵母でも機能し、約16パーセントの効率でフレームシフトを誘発した。しかし翻訳産物のアミノ酸配列解析の結果、酵母細胞内では-2フレームシフトが生ずることが判明した。またラットアンチザイムの翻訳フレームシフト信号の中で、シフト部位の近くに存在するシス促進配列として、これまでにシフト部位3'側の終結コドンとシュードノット構造が同定されていたが、あらたに5'側にもフレームシフトを約2倍促進する配列があることがわかった。この配列はmRNA構造として作用するものではなく、おそらくリボソームとの相互作用によると考えられる。この知見は、原核細胞において最近明らかになった伸張反応中のリボソームによるmRNA配列のモニタリングに対応するものとして興味深い。

## II. 肥満に関する研究

これまでに遺伝性肥満マウス ob/ob と A<sup>y</sup> を用いて上皮成長因子 (EGF) が肥満の発症ないし進展に関与する可能性を示唆してきた。今回、この可能性を検討するため EGF の食欲に対する効果を調べた。EGF 含量の多い顎下腺を摘出した雄マウスに 20 μg の EGF を腹腔内投与すると 1~2 時間にわたって食欲抑制効果を示した。

## III. インスリン受容体基質-1 (IRS-1) に関する研究

本年度は、IRS-1 の肝細胞増殖における生理的役割を解明する目的で本学第三病院内科学講座第一の田中照二教授および東京大学第三内科門脇孝博士のグループとの共同研究を行った。IRS-1 遺伝子欠損マウスを用いた実験で、肝臓において IRS-1 を補う

新たなチロシンリン酸化蛋白質が、最近遺伝子クローニングされた IRS-2 であることを明らかにした。

## IV. その他

- 1) 教授林 伸一は平成7年5月19日、日本栄養・食糧学会より学会賞を受賞した。
- 2) 教授林 伸一は平成8年3月23日、本学において第57回日本栄養・食糧学会関東支部大会を主宰した。

## 研究業績

### I. 原著論文

1. ODCの調節機構
- 1) Ichiba T, Matsufuji S, Miyazaki Y, Hayashi S. Nucleotide sequence of ornithine decarboxylase antizyme cDNA from *Xenopus laevis*. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1262: 83-6.
- 2) Murakami Y, Ichiba T, Matsufuji S, Hayashi S. Cloning of antizyme inhibitor, a highly homologous protein to ornithine decarboxylase. *J Biol Chem* 1996; 271: 3340-2.
- 3) Matsufuji S, Matsufuji T, Willis NM\*, Gesteland RF\*, Atkins JF\* (\*University of Utah). Reading two bases twice: mammalian antizyme frameshifting in yeast. *EMBO J* 1996; 15: 1360-70.
- 4) Koguchi K, Murakami Y, Hayashi S. Control of ornithine decarboxylase activity by polyamines and absence of antizyme in *Tetrahymena*. *Comp Biochem Physiol* 1996; 113B: 157-62.
- 5) Larsen B\*, Peden J (Univ. Nottingham), Matsufuji T, Brady K\*, Maldonado R\* (Univ. Utah), et al. Upstream stimulators for recoding. *Biochem Cell Biol* 1995; 73: 1123-9.
- 6) 市場 保. オルニチン脱炭酸酵素アンチザイムの構造と機能に関する研究. *東京慈恵会医科大学雑誌* 1995; 110: 647-56.
2. 実験栄養学的研究
- 1) Yokota T, Kanamoto R, Hayashi S. c-myc mRNA is stabilized by deprivation of amino acids in primary cultured rat hepatocytes. *J Nutr Sci Vitaminol* 1995; 41: 455-63.
3. IRS-1に関する研究
- 1) Furusaka A, Nishiyama M, Nishimaki E, Ogasawara Y, Tamemoto H\*, Yamauchi T\* (\*Univ. Tokyo), et al. Ornithine decarboxylase induction during liver regeneration in IRS-1-deficient mice.

- Biochem Biophys Res Commun 1995; 216: 284-90.
- 2) 古坂明弘, 田中照二, 西山正輝. 肝細胞増殖におけるインスリン受容体基質蛋白質 (IRS-1) の役割とシグナル伝達. 消化器科, 1995; 20: 252-9.

## II. 総説

- 1) Hayashi S. Antizyme-dependent degradation of ornithine decarboxylase. *Essays Biochem* 1995; 30: 37-47.
- 2) Hayashi S, Murakami Y, Matsufuji S. Ornithine decarboxylase antizyme: a novel type of regulatory protein. *Trends Biochem Sci* 1996; 21: 27-30.
- 3) 村上安子. オルニチン脱炭酸酵素アンチザイム—生理的役割とその調節. (宿題報告) 東京慈恵会医科大学雑誌 1995; 110: 529-44.
- 4) 林 伸一. オルニチン脱炭酸酵素の調節機序研究の一軌跡—日周リズムから分解制御へ. 日本栄養・食糧学会誌 1996; 49: 1-11. (日本栄養・食糧学会学会賞受賞記念総説)

## III. 学会発表

- 1) 林 伸一. (学会賞受賞講演) オルニチン脱炭酸酵素の調節機序研究の一軌跡: 日周リズムから分解制御へ. 第49回日本栄養・食糧学会大会. 岐阜. 5月. [講演要旨集 1995; 7]
- 2) Matsufuji S, Matsufuji T, Hayashi S, Atkins JF\*, Gesteland RF\* (\*Univ. Utah). Different responses of mammalian and yeast translation system to the antizyme frameshift signal. *Frontiers in Translation: International Conference on the Structure and Function of the Ribosome*. Victoria. May.
- 3) Hayashi S, Matsufuji S. The biosynthesis and the role of the ODC antizyme in mammalian cells: polyamine-induced frameshifting is required for expression and regulation of the antizyme. 11th Gordon Research Conference on Polyamines. New Hampshire. Jun.
- 4) 村上安子, 林 伸一. オルニチン脱炭酸酵素の調節蛋白質「アンチザイムインヒビター」のクローニング. 第68回日本生化学会大会. 仙台. 9月. [生化学 1995; 67: 646]
- 5) 松藤千弥, 松藤民子, Atkins JF\*, Gesteland RF\* (\*ユタ大), 林 伸一. 細胞内発現系におけるアンチザイムの翻訳フレームシフト. 第68回日本生化学会大会. 仙台. 9月. [生化学 1995; 67: 716]
- 6) Yamashita J, Hayashi S, Hirata Y (Univ. Ryukyus), Miyajima M (Wakayama Med. College).

Possible role of the submandibular gland in the development of obesity in mice. 7th Asian Congress of Nutrition. Beijing, Oct.

- 7) 松藤千弥. Frameshift control. 重点領域研究シンポジウム「RNA情報のフロンティア」. 東京. 11月.
- 8) Nishiyama M, Furusaka A, Nishimaki E, Tanaka T. Ornithine decarboxylase induction during liver regeneration in IRS-1-deficient mice. *International Association for The Study of The Liver*. Cape Town, Feb.
- 9) 山下洵子, 林 伸一, 宮島正康(和歌山医大), 平田幸男(琉球大). 遺伝性肥満マウス yellow A<sup>b</sup> および ob/ob の肥満の発現に顎下腺の上皮増殖因子 (EGF) が関与する可能性について. 第16回日本肥満学会. 東京. 10月. [肥満研究 1995; 1 Suppl: 133]
- 10) Matsufuji S. (Symposium) Regulation of gene expression at the elongation step through translational frameshifting—mammalian antizyme. 第18回日本分子生物学会年会. 名古屋. 12月. [講演要旨集 1995; 152]
- 11) 小口一彦, 村上安子, 林 伸一. 昆虫細胞における ODC の分解制御とアンチザイムの存在. 第12回日本ポリアミン研究会. 前橋. 1月. [講演要旨集 1996; 26]
- 12) 林 孝彰, 松藤千弥, 宮崎陽一, 市場 保, 古坂明弘, 松藤民子, ほか. ヒトアンチザイム遺伝子のクローニング. 第12回日本ポリアミン研究会. 宇都宮. 1月. [講演要旨集 1996; 27]
- 13) 松藤千弥, 松藤民子, Hyde C\*, 林 伸一, Atkins JF\*, Gesteland RF\* (\*ユタ大). アンチザイムの翻訳フレームシフトにおけるポリアミン作用部位. 第12回日本ポリアミン研究会. 宇都宮. 1月. [講演要旨集 1996; 28]
- 14) Nishiyama M, Furusaka A, Nishimaki E, Tanaka T. Ornithine decarboxylase induction during liver regeneration in IRS-1-deficient mice. *International Association for the Study of the Liver*. Cape Town. Feb.
- 15) 林 伸一. (会頭特別講演) 太り易い体質とは. 第57回日本栄養・食糧学会関東支部大会. 東京. 3月. [プログラム・講演要旨集 1996; 1]

## IV. 著書

- 1) 林 伸一. 酵素蛋白質代謝制御—特にオルニチン脱炭酸酵素の分解調節機序. 田中武彦, 野口 忠, 武藤泰敏. 分子栄養学概論; 東京; 建帛社, 1996: 126-48.

## 薬理学講座第1

教授：川村 将弘	内分泌薬理学
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：堀 誠治	神経薬理学

### 研究概要

#### I. 細胞外 ATP の生理的役割に関する研究

細胞内において ATP が細胞機能調節に重要な役割を果たしていることは良く知られている。しかしながら細胞外に放出された ATP も、その受容体を介し種々の生物作用を発現する。副腎皮質細胞においては糖質コルチコイド (GC) に関連した ATP 受容体が存在し、また中枢神経系にもその役割は明らかにされていないがやはり ATP 受容体が存在している。そこでウシ副腎皮質細胞およびラットまたはマウス脳シナプト膜を用いて、内分泌系および中枢神経系における細胞外 ATP の役割を知るために研究を行なっている。

##### 1. ATP 受容体について

###### a. 副腎皮質細胞の ATP 受容体

ATP 受容体は P<sub>2</sub> 受容体として分類される。P<sub>2</sub> 受容体のサブタイプには P<sub>2x</sub>, P<sub>2y</sub>, P<sub>2u</sub>, P<sub>2T</sub>, P<sub>2z</sub> の少なくとも 5 つの存在が報告されている。我々は、ウシ副腎皮質細胞における、ATP およびその誘導体と UTP による GC 産生活性の potency の比較と、ウシ副腎皮質細胞における P<sub>2y</sub> 受容体の特異的リガンドであるといわれている [<sup>35</sup>S] ADP<sub>βs</sub> および P<sub>2y</sub> および P<sub>2u</sub> 受容体に結合すると思われる [<sup>35</sup>S] ATP<sub>γs</sub> の結合に対する ATP 誘導体および UTP による結合阻害実験をおこない、ウシ副腎皮質細胞には P<sub>2y</sub> および P<sub>2u</sub> の 2 種類の ATP 受容体が存在する可能性を示唆する結果を得た。そしてウシ副腎皮質細胞 ATP 受容体のクローニングを開始した。

###### b. 中枢神経系の ATP 受容体

マウス脳シナプト膜における [<sup>3</sup>H]α,β-methylene ATP をリガンドとした結合実験により、ATP およびその誘導体の結合阻害作用の potency の比較から中枢神経系の α, β-methylene ATP 結合部位は末梢組織におけるものと性質を異にする可能性を示してきた。今回、ATP 受容体阻害薬と報告されている pyridoxal phosphates-6-azophenyl-2'4'-disulfonic acid がマウス膀胱膜では α, β-methylene ATP の結合を阻害するが、マウス脳シナプス膜では逆に結合を増加させることを見だし、中枢

神経系と末梢組織の結合部位の性質が異なることをより明確にした。

##### 2. ATP の中枢神経系に対する作用

ATP 誘導体のラットの行動に及ぼす影響を in vivo で検討した。α, β-methylene ATP および β, γ-methylene ATP の脳室内投与により、用量依存的に運動量の増加および痙攣誘発が認められた。しかし 2-methylthio ATP 投与では運動量は低下した。すなわち ATP 誘導体には中枢興奮性を増大するものと興奮性を抑制するものがあることが示唆された。

##### 3. ATP による ACTH の GC 産生促進作用増強効果

ATP 自らは GC 産生を促進しない低濃度でも ACTH の GC 産生促進作用を相乗的に促進し、その作用は ACTH に特異的であることを報告したが、今回 ATP は ACTH の cAMP 産生促進作用を増強することを明らかにした。

#### II. 副腎皮質細胞の benzodiazepine 受容体に関する研究

ACTH の副腎皮質細胞における GC 産生促進作用発現に、endozepine (EDZ) およびその代謝産物が重要な働きをしていることを報告した。EDZ はミトコンドリアに存在する benzodiazepine 受容体を介してコレステロールのミトコンドリア外膜から内膜への移送を促進することにより GC 産生を促進すると考えられている。その作用機序を明らかにするため、ウシ副腎皮質より EDZ の cDNA をクローニングし、発現ベクターの作製に成功した。また、EDZ の cDNA を用いて PCR により、代謝産物のうちこれまで GC 産生活性が報告されている desendozepine, triakontatetrapeptide, octadecaneuropeptide の発現ベクターを作製した。作製した EDZ の生物活性を調べるため、dexamethazone 処理したラットに cycloheximide および ACTH を投与し副腎ミトコンドリアにコレステロールを蓄積させ pregnenolone 産生を指標にして EDZ の GC 産生活性を調べたところ濃度依存的に促進した。

#### III. 薬物による痙攣誘発機序に関する研究

気管支拡張薬である theophylline は、小児において痙攣を誘発することが知られているが、その発現機序は不明である。今回 theophylline のマウス腹腔内投与により、振戦・痙攣が誘発されることを見いだした。さらに Ca 拮抗薬である verapamil の脳室内投与により theophylline による振戦の消失、痙攣

誘発時間の延長を認めた。すなわち theophylline 痙攣の発現には  $Ca^{2+}$  が関与していることが示唆された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 中道 昇, 久保山健一, 小菅ナオ子 (エヌ・エスクリニック), 新津彰良, 松井 隆. 低体温法下の副腎皮質機能に関する基礎的研究 (第2報). ウシ副腎皮質遊離細胞におけるコルチコイド産生に対する低温の抑制効果一. 日温気候物理医学会誌 1995; 58: 147-52.
- 2) 中道 昇, 関野久之 (関野病院), 乃村昌臣 (関野研), 酒井敦史 (旭化成ライフサイエンス総研). 高齢者における塩酸ミルナシプランの薬物動態の検討. 臨床医薬 1995; Suppl, 3: 133-43.
- 3) 相原一夫, 景山 茂, 谷口郁夫, 磯貝行秀, 中道 昇, 川村将弘. 糖尿病ラット大動脈平滑筋におけるカリウムチャンネルオープナーの弛緩反応に及ぼすスルフォニル尿素の影響. 糖尿病 1995; 38: 657-60.
- 4) 陶 緒平. アドレナリンの糖質コルチコイド産生促進作用に対するカルシウムイオンの影響. 慈恵医大雑誌 1995; 110: 781-7.
- 5) 小菅ナオ子\*, 非上真砂恵\* (\*エヌ・エスクリニック), 中道 昇. 副腎皮質機能とアレルギー性疾患に用いる薬物の関連. 一初代培養ウシ副腎皮質細胞におけるコルチコイド産生に対する効果一. 医学と薬学 1995; 34: 687-91.
- 6) 小菅ナオ子 (エヌ・エスクリニック), 久保山健一, 中道 昇. 発熱時の副腎皮質機能に関する基礎的研究. ウシ副腎皮質遊離細胞におけるコルチコイド産生に対する高温の影響一. 日温気候物理医学会誌 1996; 59: 93-8.
- 7) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. 視床下部一下垂体一副腎に及ぼす erythromycin の影響. 日化療会雑誌 1996; 44: 82-4.

### II. 総 説

- 1) 川村将弘. 副腎皮質細胞の ATP 受容体とその生理的役割. 慈恵医大誌 1995; 110: 903-11.

### III. 学会発表

- 1) Hori S, Kuboyama K, Nishi H, Kawamura M. Characterization of  $\alpha$   $\beta$ -methylene ATP binding sites in mouse synaptic membrane. Satellite Meeting of Experimental Biology '95. Atlanta, Apr.
- 2) Nishi H, Hori S, Kawamura M.  $P_2$ -Purinoceptors-linking steroidogenesis in bovine adrenocortical cells. Satellite Meeting of Experimental Bio-

logy '95. Atlanta. Apr.

- 3) Hori S, Kuboyama K, Kawamura M. Characterization of  $P_2X$ -receptor sites in mouse synaptic membrane. (Symposium) Neuromediators and Brain Dysfunction. Tokyo. July.
- 4) 堀 誠治, 川村将弘, 渡部和彦, 田中順一, 酒井 紀. Pyridoxal phosphate-6-azophenyl-2', 4'-disulphonic acid (PPADS) はマウス脳シナプス膜における  $\alpha$ ,  $\beta$ -methylene ATP 結合を増強する. 第38回日本神経化学会大会. 京都. 7月. [神経化学. 1995; 34: 82-3.]
- 5) 佐藤淳子, 斎藤 充, 堀 誠治, 石岡憲昭, 川村将弘, 大野典也. 血中アミノ酸に対するジアゼパム長期投与の影響. 第93回日本薬理学会関東部会. 浜松. 10月.
- 6) 堀 誠治, 鎌田邦栄\*, 野口 泰\*, 中村幹雄\*, 西 晴久, 川村将弘 (\*杏林大保健・薬理). ATP 構造類似体の中枢神経系に及ぼす影響. 一ラット脳質内投与による行動薬理学的検討一. 第93回日本薬理学会関東部会. 浜松. 10月.
- 7) 久保山健一, 大野裕治, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞膜 ecto-protein kinase の性質. 第93回日本薬理学会関東部会. 浜松. 10月.
- 8) 中道 昇. 小菅ナオ子\*, 井上真砂恵\*, 川村将弘 (\*エヌ・エスクリニック). 初代培養ウシ副腎皮質細胞におけるコルチコイド産生に対する抗アレルギー薬の影響. 第93回日本薬理学会関東部会. 浜松. 10月.
- 9) 堀 誠治, 中道 昇, 大野裕治, 西 晴久, 久保山健一, 川村将弘, 鎌田邦栄\*, 中村幹雄\*. (\*杏林大保健・薬理). 中枢神経系における ATP 受容体の性質. 第112回成医学会総会. 東京. 10月.
- 10) 堀 誠治, 佐藤淳子, 大野典也, 川村将弘. マクロライド系抗菌薬の間脳-下垂体-副腎皮質系に及ぼす影響. 第42回日本化学療法学会東日本支部総会. 松本. 10月.
- 11) 小菅ナオ子\*, 中道 昇, 井上真砂恵\*, 川村将弘 (\*エヌ・エスクリニック). 抗アレルギー薬の初代培養ウシ副腎皮質細胞におけるコルチコイド産生に対する抑制的影響. 第69回日本薬理学会年会. 長崎. 3月.
- 12) 西 晴久, 川村将弘. ステロイド産生に関連したウシ副腎皮質細胞の  $P_2$  受容体. 第69回日本薬理学会年会. 長崎. 3月.
- 13) 大野裕治, 川村将弘. 副腎皮質におけるエンドゼピンのステロイドホルモン産生促進効果. 第69回日本薬理学会年会. 長崎. 3月.
- 14) 久保山健一, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞 ecto-protein kinase による外因性基質のリン酸化. 第69回日本薬理学会年会. 長崎. 3月.
- 15) 堀 誠治, 鎌田邦栄\*, 野口 泰\*, 佐藤淳子\*, 中村幹雄\*, 川村将弘 (\*杏林大保健・薬理).  $P_2$  受容体阻害薬, suramin の中枢神経系に及ぼす影響. 第69回日本

薬理学会年会。長崎。3月。

- 16) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘, 大野典也. Theophylline 誘発痙攣のおよぼす  $Ca^{2+}$  channel blocker の影響。第 69 回日本薬理学会年会。長崎。3月。
- 17) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. マクロライド系抗菌薬の血清コルチコイドに及ぼす影響。日本薬学会第 116 年会。金沢。3月。

## VI. 著 書

- 1) 堀 誠治. 抗菌薬と主な副作用。島田馨監修。最新・感染症治療指針。大阪：医薬ジャーナル社。1995：36-43。

## 薬 理 学 講 座 第 2

教 授：川村 将弘 (兼任)	内分泌薬理学
助教授：木村 直史	呼吸・循環系の中枢性調節 に関する生理学ならびに薬 理学
講 師：高野 一夫	呼吸の中枢性調節に関する 生理学ならびに薬理学

## 研 究 概 要

本年度はこれまでに得られた研究成果に基づき、呼吸のリズム形成機構に関する研究、呼吸調節神経機構における興奮性アミノ酸受容体の役割に関する研究、およびオピオイドの呼吸中枢抑制作用に関する研究を行い、以下の知見を得た。

### I. 呼吸リズム形成機構に関する研究

#### 1. 呼吸リズムの両側同期化に関する研究

呼吸性リズムの左右の同期化に関与する神経結合の局在を明らかにするために、人工脳脊髄液中で灌流維持したカエル (*Rana pipiens* および *Rana catesbeiana*) の摘出脳幹標本の両側の第 V または第 X 脳神経根部より導出した肺呼吸性リズム活動を指標として、脳幹の部分的正中縦切断を系統的に行った。吻側から尾側への脳幹縦切断では、第 X 脳神経と舌下神経根部のほぼ中間点のレベルを過ぎて尾側へ切断を進めるとそれまで同期していた左右両側の呼吸性リズムが解離すること、尾側から吻側への縦切断では、第 V 脳神経 (三叉神経) 根部のレベルを過ぎると、左右の呼吸性リズムが解離すること、吻側および尾側から中央への縦切断では、第 VII 脳神経根部と第 X 脳神経根部下縁の領域より切断部位を進めると、左右の同期性が失われることが明らかとなった。摘出脳幹標本を正中線で完全に離断すると、いずれの場合も左右独立したリズム活動が発現した。以上の結果から、両生類無尾目の肺呼吸性リズムの左右の同期に関与する神経結合は、特定のレベルに局在しているのではなく、第 V 脳神経のレベルから舌下神経根部上縁のレベルまで広範囲に分布しており、そのレベルによらず一定の範囲が残存すれば左右のリズムの同期が起こるという機能的重複性を有していると考えられた (カルガリー大学医学部呼吸研究グループとの共同研究)。

#### 2. 両生類の呼吸性リズムに関する研究

両生類無尾目の呼吸運動には口腔換気運動 (buc-

cal ventilation) と実際に肺換気を行う肺換気運動 (lung ventilation) の 2 種類の呼吸に関連したリズム活動が認められる点から、呼吸のリズム形成機序の解明を進める上で鍵となる研究対象である。今年度はカエル (*Rana pipiens*) の脳幹摘出標本から導出される 2 種類の呼吸性リズム活動の相互の連関について検討した。その結果、肺換気性活動の発射と口腔換気性活動の発射は様々な整数比で発現し、肺換気性活動間の間隔 (周期) は離散的な分布を示し、口腔換気活動の周期もしくは隣接する肺換気性活動と口腔換気性活動の間隔のほぼ整数倍となっていることが判明した。さらに灌流液の pH の低下により、肺換気性活動の周期は短縮し、口腔換気性活動の周期に収束することが明らかになった。また、連続的な肺換気性活動を示した例では、その周期は他の例の口腔換気性活動の周期にほぼ一致していた。これらの事実は、肺換気性活動と口腔換気性活動のリズム形成機構が相互に関連しており、肺換気性活動の比率を変えることにより換気調節を行っている可能性を示唆する。前年度までの研究成果から、両生類の 2 種類の呼吸性リズム活動のうち、肺換気性活動のリズム形成機構が哺乳類の肺呼吸のリズム形成機構と薬理学的に相同である可能性が示唆された。この結果の最も単純な帰結として、進化の過程で口腔換気性活動のリズム形成機構が退化し、肺換気性活動のリズム形成機構が真正の呼吸リズム形成機構として残った可能性が考えられる。しかし、今年度の研究結果から、両生類の肺換気性活動のリズム形成機構は、より周期の短い口腔換気性活動のリズムを有する基本的オッシレータにより駆動されている可能性が新たに考えられた。進化の過程で 2 つのリズム形成機構が機能的に密に結合することにより、哺乳類をはじめとする高等脊椎動物の呼吸リズム形成機構が成立したのかもしれない。

## II. 呼吸調節における興奮性アミノ酸受容体の役割に関する研究

### 1. 呼吸リズム形成における non-NMDA 受容体の役割

既に我々は興奮性アミノ酸の non-NMDA 受容体の遮断薬である CNQX が、カエルの肺呼吸性リズム活動の頻度を濃度依存的に減少し可逆的に停止させることを明らかにした。今年度は、口腔換気運動に相当するリズム活動に及ぼす CNQX の影響について検討した。その結果、CNQX は、口腔換気性活動の頻度にはほとんど影響せず、その振幅のみを減少させることが明らかにされた。これらの事実は、

non-NMDA 受容体を介するシナプス機構が肺呼吸のリズム形成に不可欠であるが、口腔換気性活動のリズム形成自体には必須ではなく、リズム形成機構からの運動性出力の伝達に関与する可能性を示唆する。

### 2. 呼吸反射における NMDA 受容体の関与

興奮性アミノ酸の NMDA 受容体はこれまで肺迷走神経反射には関与しないと考えられてきた。ウサギの横隔神経活動を指標として、NMDA 受容体の遮断薬適用前後において肺伸張受容器由来の線維を含む迷走神経求心路中 A  $\alpha$ - $\gamma$  線維群の選択的電気刺激に対する反射性応答について検討した。NMDA 受容体遮断薬として、MK801, ketamine を静脈内に、AP5 (2-amino-5-phosphono-pentanoic acid) を側脳室内に適用した後、いずれの場合も横隔神経活動の吸息時間は用量依存的に著しく延長した。10~40 Hz までの迷走神経求心路電気刺激は吸息相を短縮したが、薬物適用後は同電気刺激により吸息相が延長し、生じた apneustic breathing の持続はさらに増強された。これらの結果から、迷走神経を介する呼吸反射の中枢内経路においても NMDA 受容体が関与していることが示唆された。

## III. オピオイドの呼吸中枢抑制作用に関する研究

麻酔下に非動化し、迷走神経切断後、人工換気で維持したラットの横隔神経及び舌下神経に発現する呼吸性リズム活動に及ぼす  $\mu$  型オピオイド受容体アゴニストの morphine および fentanyl,  $\mu$  型受容体の partial agonist といわれる buprenorphine の影響について比較検討した。抑制作用の効力は、呼吸性放電群頻度および振幅のいずれについても fentanyl > buprenorphine > morphine の順であり、各々 10-20  $\mu$ g/kg, 0.32 mg/kg, 2.5 mg/kg の用量 (i.v.) で呼吸性リズム活動は完全に停止した。Morphine および fentanyl の抑制作用は naloxone 0.1-2 mg/kg で完全に拮抗されたが buprenorphine の抑制作用の拮抗には naloxone 1-2 mg/kg を要した。舌下神経活動の振幅は横隔神経活動の振幅に比べてこれらのオピオイドにより強く抑制され、特に buprenorphine では横隔神経活動の消失前に舌下神経活動の消失が認められた。この結果は、上気道系の筋群の収縮は横隔膜よりもオピオイドによって強く抑制される可能性を示唆する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Perry SF\*, Mclean HA\*, Kogo N\*, Kimura N, Kawasaki H\*, Sakurai\* et al (\*Univ Calgary). The frog brainstem preparation as a model for studying the central control of breathing in tetrapods. *Brz J Med Biol Res* 1995; 28: 1339-46.
- 2) Mclean HA\*, Kimura N, Kogo N\*, Perry SF\*, Remmers JE\* (\*Univ Calgary). Fictive respiratory rhythm in the isolated brainstem of frogs. *J Comp Physiol A* 1995; 176: 703-13.
- 3) Kimura N, Remmers JE (Univ Calgary). Opioid-sensitivity of respiratory related activity in the isolated brainstem of the frog, *Rana pipiens*. *Jpn J Physiol* 1995; 45 (suppl 1): S86.
- 4) Kawasaki H (Miyakono Natl Hosp), Kimura N, Remmers JE (Univ Calgary). The role of GABA in the respiratory related activity in the isolated brainstem of the frog. *Jpn J Physiol*. 1995; 45 (suppl 1): S86.

### III. 学会発表

- 1) 木村直史, Remmers JE (Univ Calgary). オピオイドの呼吸中枢抑制作用を媒介する受容体サブタイプ: *in vitro* における研究: 第16回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 和歌山, 8月, [第16回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム講演要旨集 p. 33-7]
- 2) 高野一夫, 木村直史. 中枢性呼吸調節神経機構における NMDA 受容体の役割. 第112回成医学会総会, 東京, 10月, [慈恵医大誌 1995; 110(6): 892.]
- 3) 木村直史, Remmers JE (Univ Calgary). 両生類の呼吸リズム形成機構における non-NMDA 受容体の役割. 第69回日本薬理学会年会, 長崎, 3月.
- 4) 高野一夫. ウサギ迷走神経呼吸反射における NMDA 受容体の関与. 第69回日本薬理学会年会, 長崎, 3月.

### IV. 著書

- 1) Denavit-Saubié M\*, Schäfer T (Ruhr Univ), Boudinot E\*, Kato F, Morin-Surun MP\* (\*Inst Alfred Fessard). Perfused isolated adult brainstem: A novel approach to study central chemosensitivity. In: Ovid Trouth C, Millis RM, Kiwull-Schöne HF, Schläfke ME, eds. *Ventral Brainstem Mechanisms and Control of Respiration and Blood Pressure*. New York: Marcel Dekker, 1995: 785-95.

## 病理学講座第1

- 教授: 牛込新一郎 人体病理学, 生検病理学: 特に骨・軟部組織の病理
- 助教授: 古里 征国 人体病理学: 特に泌尿生殖器と産婦人科病理, 超微細胞病理と微小循環の病理
- 助教授: 羽野 寛 人体病理学: 特に肺・肝の臓器病理学
- 講師: 高木 敬三 人体病理学: 特にリンパ網内系と軟部腫瘍の病理
- 講師: 福永 真治 人体病理学: 特に軟部腫瘍と産婦人科の病理
- 講師: 酒田 昭彦 人体病理学: 特に肝とリンパ網内系の病理
- 講師: 池上 雅博 人体病理学: 特に消化器系の病理
- 講師: 千葉 論 人体病理学: 特に造血器・循環器系の病理

## 病理学講座第2

- 教授: 藍沢 茂雄 人体病理学: 特に腎・泌尿・生殖器の病理
- 助教授: 山口 裕 人体病理学: 特に腎・泌尿器の病理
- 助教授: 城 謙輔 人体病理学: 特に腎・泌尿器の病理
- 講師: 鈴木 正章 人体病理学: 特に泌尿生殖器・乳腺の病理
- 講師: 菊地 泰 実験病理学および分子病理学: 特に腫瘍学

## 研究概要

### I. 腎炎に関する研究

1. 過敏性間質性腎炎の実験モデルの作製: 卵白アルブミン(OA)を陽性荷電化し, 単量体に精製し抗原とした。WKYラットの足底にメチル化OAを能動免疫し, 1週間後に同ラットの右腎に陽性荷電化OA抗原を灌流したところ, 24~72時間後に著明な尿細管間質炎を呈し, 細胞性免疫関与の機序が疑われた。

2. 1次性非IgA型メサンジウム増殖性腎炎とdiffuse mesangial hypercellularityの臨床病理学的比較: 前者は免疫複合体沈着型で電顕にてdense



deposit がみいだされたため、腎炎の亜型とみなされ、後者は免疫複合体非沈着型でネフローゼを伴い、MCNS ないしは FSGS の亜型とみなされた。

3. 血管性拒絶反応の腎動脈樹における異種性の検討：バーゼル大学病理の摘出移植腎 115 例を対象に、その狭窄度と内膜・中膜比を求めた。中枢型(腎動脈本幹からその分枝)、中間型(葉間から弓状動脈)および末梢型(小葉間動脈)に分けられ、末梢型は血栓による腎梗塞や破裂が原因で、その他は高度の腎実質荒廃が見られた。慢性拒絶反応は中間型に対応した。

4. 移植後膜性腎症(バーゼル大病理 50 例)：de novo 35 例(70%)、再発 10 例(20%)、および不明 5 例で、移植後生検期間は、再発例では平均 16 ケ月と短く、蛋白尿の程度も高度で、de novo 例では 44 ケ月と長く、半数に臨床的治癒を認めた。再発例では早期膜性腎症が 18 例に見られ、微小な上皮下沈着物を疎に認め、de novo ではびまん性で大型の沈着物を見た。

5. 腎尿管進行性病変：過形成・異形成・腺腫を持つ症例約 40 例、100 病変の臨床病理学的・組織化学的検討を行なった。

## II. 泌尿生殖器に関する研究

1. 微小腎癌：微小病変が検出される頻度や組織像・主病変との関係を調べ、多発性腎癌の特徴や腎部分切除術および腫瘍核出術の適応について調査した。

2. 腎細胞癌：組織化学的検討を行ない、腎細胞癌と腎腺腫との比較を行なった。腎癌のフォイルゲン染色を行い、細胞分析システム(CAS)により、腎細胞癌の核 DNA のプロイディーパターンを検討している。

3. 小児腎癌：全腎癌 955 例中 2 例のみ(0.2%)である。組織型では成人腎癌と同様で淡明細胞亜型が大部分を占めるが、本症例は石灰化(砂粒体)を伴う顆粒細胞亜型であった。異型度が高くインターフェロンが無効で予後不良であった。免疫組織化学的に近位尿管起源が示唆され、原発は diploid、リンパ節転移先では aneuploid であった。遺伝子解析では 3p の欠失はなく、p53 遺伝子の変異もみられなかった。

4. 日米前立腺癌の分子病理学的比較研究：潜在癌の比較において androgen receptor gene の point mutation の頻度に日本人(18/74 例)、米国人(0/43 例)の差がみられた。日本人前立腺癌において、p16 の gene deletion が 2 例において認められたが、米

国人には認められなかった。

5. 前立腺潜在癌における DNA 量の測定：前立腺潜在癌の体積別に ploidy の測定を行った。100 mm<sup>3</sup> 以下の小型前立腺癌には 15.4%、100 mm<sup>3</sup> 以上の大型前立腺癌には 28.9% の割合で、それぞれ non diploid が認められた。

6. 実験的膀胱癌と血管増生因子との関係：ラット膀胱の毒性発癌モデルを作成し、癌の発育と血管増殖因子(VEGF)発現の関係について追求した。In situ 状態の cancer においても、VEGF が発現することが判明。浸潤癌を区別するための marker と成り得る。

7. 精巣卵黄囊腫瘍：単一組織型卵黄囊腫瘍 20 例と、卵黄囊腫瘍が優勢な複合組織型胚細胞腫瘍 13 例を用いた。イメージサイトメトリー(CAS)で diploid (D) は 7 の増殖形態、nondiploid (N) が 50 の増殖形態にあった。増殖形態の優勢な 33 例中、D が 3 例、N が 30 例であった。CAS と FCM の DNA ploidy パターンの一致率は 91% であった。DNA heterogeneity から、卵黄囊腫瘍は複数の population で構成されていると考えられた。DNA ploidy パターンで卵黄囊腫瘍の予後の相違を知ることは困難であった。

8. 精巣奇形腫：間葉系成分・扁平上皮・平滑筋・粘液上皮・骨・軟骨・卵黄囊腫瘍・セミノーマが混在する。間葉系成分は、紡錘型細胞と横紋筋芽細胞で構成される。

## III. 産婦人科病理に関する研究

1. 卵巣粘液性境界悪性腫瘍の臨床病理学的・粘液組織化学的検討：卵巣粘液性境界悪性腫瘍を内頸部型と腸上皮型とに分類することの妥当性を検討した。

2. 胞状奇胎：retrospective かつ prospective にその頻度について検討した。部分胞状奇胎は約 70% の症例は単に流産と診断されていた。全胞状奇胎は diploid, tetraploid ないし aneuploid であるが ploidy status と存続絨毛性疾患に関連性は認めなかった。

3. 自然流産：早期流産における病理組織像と染色体異常について検討した。50% において核型異常が見られ、trisomy と triploidy が多かった。病理組織像と染色体異常に相関性は認めなかった。

4. 乳腺：良悪境界病変の集積・分析を行なっている。

#### IV. 骨・軟部腫瘍に関する研究

1. 骨・軟部腫瘍：ユーイング肉腫では Chromosome 1 でシグナル異常の有無が予後と関係する。捺印細胞診標本でも FISH 法が比較的簡便に行える。lipofibromatous hamartoma of nerve について fibrolipoma との関係を検討した。dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) の CD34 陽性の意義、発生母細胞について検討した。Bednar tumor における色素含有細胞と DFSP 細胞との関係について解析した。骨腫瘍に関しては線維性異形成の悪性化の機序を解析した。

2. 頭頸部軟部腫瘍：未熟神経外胚葉性腫瘍と嗅神経芽細胞腫の免疫組織化学的な鑑別を試みた。O13 と synaptophysin (以下 syn) を用い、前者は O13 陽性、syn 陰性なのに対して、後者では O13 陰性、syn 陽性となった。予後の相関は flow cytometry では得られず、MK index で相関した。

3. 軟部血管内皮腫：低悪性度血管性腫瘍について臨床病理学的に検討を行った。局所再発を示すも転移は認めず、予後は良好であった。全例 DNA diploid であった。

#### V. 消化管に関する研究

1. 胃悪性リンパ腫：組織型分類と肉眼形態について検索し、MIB-1 index は種々の臨床病理学的諸因子とよく相関し、DNA ploidy pattern は 5 年生存率と相関をみた。

2. sm 胃癌：粘膜内および sm 浸潤部での組織型・浸潤様式を検索したところ、粘膜内分化型腺癌の sm 浸潤部で低分化腺癌に変化かつ充実性浸潤をきたすものに有意に再発・転移が多くみられた。

3. A 型胃炎に伴う endocrine cell micronest (ECM) とカルチノイド腫瘍との関係：ECM は胃体部前後壁に多くみられ、胞巣型・偽腺腔型・索状型・密集型に分類された。密集型は、カルチノイド腫瘍に進展していく可能性の高い病変と考えられた。

4. 大腸 sm 癌：肝転移とリンパ節転移を伴う大腸 sm 癌は、表面型由来と考えられる NPG 型の病変が多く、sm 浸潤度診断を正確に行うことが重要と考えられた。転移例では浸潤部の budding 所見、リンパ管侵襲、血管侵襲等の所見が有意に多く認められた。

5. 胃原発平滑筋肉腫：61 例を対象として、悪性度診断の客観的指標について検索を行なった。最大腫瘍径が 30 mm において予後に有意差を認めた。抗 p53 産生蛋白陰性反応群と陽性反応群との間には生存曲線の比較の上で有意差を認めた。核分裂指数は

3.0/25 mm<sup>2</sup> において有意差があった。MIB-1 は核分裂指数と相関性を示した。

6. 消化器：胃の腺腫と分化型腺管腺癌の境界病変の診断を検討している。

#### VI. 肝臓に関する研究

1. 慢性肝疾患と肝細胞癌における CD34 およびラミニン (LM) の発現について：慢性肝疾患では CD34 は門脈ないしは線維化域の増殖する血管内皮に陽性、LM は血管と胆管基底膜に陽性、肝細胞癌では両者は腫瘍性類洞に強陽性であった。

2. C 型慢性肝炎における Le<sup>y</sup> 抗原発現について：Le<sup>y</sup> 抗原発現と慢性肝炎の炎症の活動度および構築の歪みとの関連を検討したところ、炎症、歪みが強いほどその発現度の増すことが明らかになった。

3. 慢性肝炎の三次元画像解析：正常肝から慢性肝炎を経て肝硬変に至る改築過程を連続組織切片の再構築法により構造分析した。慢性肝炎前期で小葉構造は歪み、中期・後期には小葉構造の破綻の進行と共に再生結節の発現が主たる動向であった。

#### VII. リンパ網内系組織に関する研究

1. 悪性リンパ腫：悪性リンパ腫は、リンパ球の正常の分化・成熟各段階における counterpart と考えられ、構造として認識される部位との相関が明らかになりつつある。

#### VIII. 循環器系病理に関する研究

1. 微小循環：ラットの実験的肉芽組織を対象とし、実験的 TGF- $\beta$  は新生血管内皮細胞と周細胞の間隙部に広く分布し、その分布に特異性は認められなかった。そこで、プラスミノゲン (PN) と、ウロキナーゼ型プラスミノゲン・アクチベーター (uPA) の分布から、活性型 TGF- $\beta$  の分布領域を特定しようとした。PN はその分布に特異性は認められなかった。uPA は血管内皮細胞と周細胞の狭間隙部に斑点様分布し、連続切片の観察から uPA の発現部にはすべて EPI が存在した。

2. 特異性心筋症の心筋生検材料 (28 症例) を用いた病理形態診断の実際：電顕・光顕材料共に、錯綜配列 (myofibrillar disarray と fascicular disarray) が有力な診断根拠となった (23/26=85%) ほか、myofibril の大小不同が電顕の補助診断となった。

3. 心筋症、心筋炎の分子病理学的研究：心筋症のうち拡張型心筋症と急性・慢性心筋炎を対象に、フ

ローサイトメトリーと免疫組織化学的分析により検討した。拡張性心筋症ではS期の低下, ki-67が陽性を示した。心筋炎では bcl-2, p53 が陽性を示した。また拡張性心筋症でDNA量が4倍体を示すものが見られた。

## IX. 細胞診に関する研究

1. 臨床細胞学的研究：免疫組織化学を用いた間葉性軟骨肉腫および他の小円形細胞肉腫の細胞学的鑑別について検索し, S-100, collagen II, 013 が有用であることを報告した。Bednar 腫瘍を含めた DFSP の細胞像と線維肉腫 (成人型と小児型) との鑑別診断について検討した。正常大の卵巣癌例での腹水, 胸水細胞像と中皮腫との鑑別を検討している。

## X. 呼吸器に関する研究

1. 間質性肺炎：剖検例を対象に間質性肺炎の背景を検索したところ, 特発性, 膠原病随伴性, 基礎疾患に随伴するものに分けられ, 後者には雑多な原因のあることが推定された。

2. ヒト胎児に対するモノクローナル抗体の作製：14週ヒト胎児抽出液をマウスに免疫することによって得られたモノクローナル抗体 5G8 と 2H6 は, それぞれ CEA 関連抗体と oncofetal sialomucin 認識抗体で, 肺の上皮性悪性腫瘍に対して相補的に特異性を示した。

3. 喀痰細胞診で検索され, 組織診断の裏づけのできた約 100 例の肺癌症例の分析を行っている。

## XI. がん遺伝子に関する研究

1. 遺伝性腎癌ラットに関する研究 (癌研実験病理部と共同研究)：遺伝性腎癌ラット前癌期の病変について, 腺管 1ヶのレベルで TGF- $\alpha$  陽性, PCNA や BrdU の高い陽性率により同病変が既に増殖能を獲得した病変であった。同病変において 2nd hit の確認をし遺伝子レベルでも腫瘍性病変であることを明らかにした。von Hippel Lindau 病の原因遺伝子である VHL のラットのホモローグを cloning し, 遺伝性腎癌ラットおよび鉄発癌のラット腎癌において PCR-SSCP 法を行い, 両者に異常を認めないことを報告した。

2. 卵巣癌の BRCA1 遺伝子突然変異に関する研究：乳癌・卵巣癌関連遺伝子 BRCA1 の突然変異を, 卵巣癌患者 120 例で解析した。6 例の突然変異を発見し, いずれも germline mutation であった。家族性の乳癌, 卵巣癌の主要原因と考えられた。

## XII. その他

1. 奇形疾患の病理：気管 (支) 軟骨の異常を伴い, 遷延する気管支肺炎を背景に呼吸不全で死亡した生後 11 ヶ月の Apert 症候群の男児の病理解剖を行い, 気管 (支) 軟骨の形成異常の成り立ちについて同年代の小児解剖例の気管 (支) 軟骨を対照として病理形態学的観察を行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

#### 1. 腎炎に関する研究

- 1) 山口 裕, 尿細管間質細胞の構造と機能. 日本臨床 1995; 53: 2-5.
- 2) 山口 裕, 尿細管間質細胞の形態と機能. 日本臨床 1995; 53: 7-11.
- 3) Joh K, Kanetsuna Y, Matsuyama N, Aizawa S. An experimental model of tubulointerstitial nephritis by planting cationized ovalbumin on the rat tubular basement membrane. Ren Fail 1995; 17: 272.
- 4) Omura K, Kawamura T, Utsunomiya Y, Joh K, Sakai O. Development of nephrotic syndrome in a patient with acute myeloblastic leukemia after the treatment with macrophage-colony stimulating factor. Am J Kidney Dis 1996; 27: 883-7.

#### 2. 泌尿生殖器に関する研究

- 1) Aizawa S, Kato H, Baba K<sup>1</sup>, Fukushima T<sup>2</sup> (<sup>1</sup>National Saitama Hospital, <sup>2</sup>Data Processing Center, Kobe Univ.). Urologic Cancers at Autopsy in Japan 1974-1988. J Urol Pathol 1995; 3: 135-55.
- 2) 加藤弘之, 鈴木正章. イメージサイトメトリーおよびフローサイトメトリーによる精巣卵黄囊腫瘍の核内 DNA ploidy パターン. 慈恵医大誌 1995; 110: 73-81.
- 3) 秋山昭人 (東京医大), 古里征国. 前立腺ラテント癌における核内 DNA 量測定とその意義. 東京医大誌 1995; 53: 541-9.
- 4) Wakui S, Furusato M, Yokoo K (Yokoo Veterinary Medical Center), Ushigome S, Aizawa S. Nuclear bodies appearance rate in canine testicular Sertoli cell tumor. J Submicrosc Cytol Pathol 1995; 27: 275-9.
- 5) Takahashi H, Furusato M, Allsbrook WC<sup>1</sup>, Wakui S, Boyd J<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Med. Col. Ga, <sup>2</sup>Univ. Penn.): Prevalence of androgen receptor gene mutation in latent prostatic carcinoma from Japanese men. Can Res 1995; 55: 1621-4.
- 6) Ito K\*, Furusato M, Akiyama A\*, Kato H,

Aizawa S (\*Tokyo Medical College). A clinical and immunohistochemical study of papillary adenocarcinoma of the prostate. *The Prostate* 1995; 26: 23-7.

### 3. 産婦人科病理に関する研究

- 1) Fukunaga M, Onda T, Endo Y, Ushigome S. Is there a correlation between histology and karyotype in early spontaneous abortion? *Int J Surg Pathol* 1995; 2: 295-300.
  - 2) Fukunaga M, Ushigome S, Endo Y. Incidence of hydatidiform mole in a Tokyo Hospital: A 5-year (1989 to 1993) prospective, morphological, and flow cytometric study. *Hum Pathol* 1995; 26: 758-64.
  - 3) Fukunaga M, Ushigome S, Ishikawa E. Chorionicarcoma in situ: A case at an early gestational stage. *Histopathology* 1995; 27: 473-6.
  - 4) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Flow cytometric and clinicopathologic study of 197 hydatidiform moles with special reference to the significance of cytometric aneuploidy and literature review. *Cytometry* 1995; 22: 135-8.
  - 5) Nomura K. Mucin histochemistry of ovarian mucinous cystadenomas expressing gastrointestinal characteristics. *Pathol Int* 1995; 45: 430-5.
  - 6) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S, Ishikawa E. Atypical polypoid adenomyomas of the uterus. *Histopathology* 1995; 27: 35-42.
  - 7) Takahashi H, Behbakht K\*, McGovern PE\*, Chiu H-c\*, Couch FJ\*, Weber BL\*, et al (\*Univ. Penn.): Mutation analysis of the BRCA1 gene in ovarian cancers. *Cancer Res* 1995; 55: 2998-3002.
- ### 4. 骨・軟部腫瘍に関する研究
- 1) 牛込新一郎. 基礎知識/知ってるつもり“aggressive GCT”. *臨整外* 1995; 30: 881-2.
  - 2) 中森和仁, 牛込新一郎. 変形性関節症の病理学的特徴. *リウマチ科* 1995; 13: 317-25.
  - 3) 牛込新一郎, 原田 徹, 吉川卓志, 増井文昭. 多発性関節炎の病理. *臨床画像* 1995; 11: 10-7.
  - 4) Fukunaga M, Shinozaki N. Immunohistochemical and flow cytometric study of neuroendocrine carcinoma of the skin. *Pathol Int* 1995; 45: 513-9.
  - 5) Fukunaga M, Ushigome S, Nikaido T, Ishikawa E, Nakamori K. Spindle cell hemangiioendothelioma: An immunohistochemical and flow cytometric study of six cases. *Pathol Int* 1995; 45: 589-95.
  - 6) Fukunaga M, Ushigome S, Shishikura Y, Yokoi

K, Ishikawa E. Endovascular papillary angioendothelioma-like tumour associated with lymphoedema. *Histopathology* 1995; 27: 243-9.

- 7) Fukunaga M, Ushigome S, Nomura K, Ishikawa E. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity and orbit. *Pathol Int* 1995; 45: 952-7.
  - 8) Fukunaga M, Miyazawa Y, Harada T, Ushigome S, Ishikawa E. Yolk sac tumour of the ear. *Histopathology* 1995; 27: 653-7.
  - 9) 福田国彦, 牛込新一郎, 川口良人. 長期透析患者の骨・軟部病変の画像診断. *病理と臨床* 1995; 13: 655-64.
  - 10) 中森和仁, 牛込新一郎, 増井文昭, 吉川卓志. 長期透析患者における関節ならびに軟部病変の病理. *病理と臨床* 1995; 13: 676-81.
- ### 5. 消化管に関する研究
- 1) 池上雅博, 山田哲也, 劉 鉄成, 野尻卓也. 早期大腸癌の病理—表面型大腸癌を中心に—. *臨床外科* 1995; 50: 1499-507.
  - 2) 池上雅博, 下田忠和(国立がんセ). 表面型大腸癌の現状と問題点. *臨放線* 1995; 11: 1224-5.
  - 3) 藤崎順子, 下田忠和(国立がんセ), 池上雅博, 鈴木博昭. 早期胃癌粘膜下層浸潤の浸潤程度からみたリンパ節転移と脈管侵襲の検討. *Gastroenterol Endoscopy* 1995; 37: 947-53.
  - 4) Kohno S, Matai K, Ikegami M, Toya N, Tanaka T, Oda Y, et al. A case of meningeal carcinomatosis diagnosed after total gastrectomy for advanced gastric cancer: With a review of the literature. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 161-6.
  - 5) 二階堂孝, 山田哲也, 下田忠和, 落合淳志, 池上雅博, 高木敬三. 胃原発平滑筋肉腫における悪性度診断の客観的指標の検索: 核分裂指数, 核 DNA 量, MIB-1 ラベリングインデックスおよび p53 遺伝子産生蛋白の検索. *胃と腸* 1995; 30: 1125-32.
  - 6) 樫村弘隆, 下田忠和(国立がんセ), 池上雅博. AFP 産生胃癌の形質発現に関する検討. *日消病会誌* 1995; 92: 751-60.
  - 7) 二村浩史, 羽生信義\*, 青木照明, 成瀬 勝\*, 大平洋一\*, 池上雅博(\*富士市立中央病院). S 状結腸原発 T 細胞性悪性リンパ腫の穿孔の 1 例. *日消外会誌* 1995; 28: 2220-4.
- ### 6. 肝臓に関する研究
- 1) 高崎 健, 羽野 寛, 酒田昭彦, 千葉 諭, 牛込新一郎. 慢性活動性肝炎(C型)における血管構築の三次元的ならびに電顕的観察—改築肝への移行を中心に—. *病理と臨床* 1996; 14: 237-44.
  - 2) 酒田昭彦, 高崎 健. 二次元切片情報と三次元画像情報の比較検討—ヒト肝血管系を対象として—. *映像*

情報 1995; 27: 710-5.

#### 7. 循環器系病変に関する研究

- 1) 丹野秀樹\*, 城 謙輔, 大越英毅, 関 邦子\*, 石川香, 小堤由香\*, ほか(\*神奈川県立厚木病院). 特発性心筋症における病理形態学的診断の実際. 厚木病医誌 1995; 15: 33-8.

#### 8. 呼吸器に関する研究

- 1) 羽野 寛, 高崎 健, 牛込新一郎, 荻原正男(富士中央病院). サルコイドーシスの肺病変—組織立体再構成による三次元的観察. 病理と臨床 1995; 13: 781-7.
- 2) 千葉 諭, 羽野 寛, 牛込新一郎, 徳田忠昭. 経過中 MRSA が検出され, 剖検時に肺炎を示した例の検討. 慈大呼吸器疾患研究会誌 1995; 7: 18-9.

- 3) Joh K, Sekine T, Ohkawa K, Aizawa S. Monoclonal antibodies 5G8 and 2H6 are complementary immunohistochemical markers of lung carcinomas. Int J Oncol 1995; 6: 349-57.

#### 9. 乳腺に関する研究

- 1) Testempassi E, Sakuma T, Kato H, Suzuki M, Harada J, Tada S. The efficacy of breast specimen MR imaging in the evaluation of tumor characteristics and surgical margins. 断層映像研究会誌 1995; 22: 15-21.
- 2) Testempassi E, Sakuma T, Fukuda Y, Harada J, Tada S, Suzuki M. et. al. Solid and tubular carcinoma of the breast: MR imaging and pathologic correlation. Breast Cancer 1995; 2: 59-63.

#### 10. がん遺伝子に関する研究

- 1) Kikuchi Y, Kubo Y\*, Kobayashi T\*, Hino O\* (\*Cancer Institute). Molecular pathogenesis of renal carcinoma in the Eker rat model of dominantly inherited cancer. Int J Surg Pathol 1995; 2: 400.
- 2) Kikuchi Y, Kobayashi E<sup>1</sup>, Nishizawa M<sup>1</sup>, Hamazaki S<sup>2</sup>, Okada S<sup>2</sup>, Hino O<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Cancer Institute, <sup>2</sup>Okayama Univ.). Cloning of the rat homologue of the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene and its non-somatic mutation in rat. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 905-9.
- 3) Kubo Y\*, Klimek F\*\*, Kikuchi Y, Bannasch P\*\*, Hino O\* (\*Cancer Institute, \*\*German Cancer Research Center). Early detection of Knudson's two-hits in the preneoplastic renal cells of the Eker rat model by the laser microdissection procedure. Cancer Res 1995; 55: 989-990.
- 4) Hino O\*, Kobayashi T\*, Kubo Y\*, Kikuchi Y, Tsuchiya H\*, Mitani H\* (\*Cancer Institute). An animal model for tuberous sclerosis (TSC2) in the Eker rat. Rat Genome 1995; 1: 14.

- 5) Kubo Y\*, Kikuchi Y, Mitani H\*, Kobayashi E\*, Kobayashi T\*, Hino O\* (\*Cancer Institute). Allelic loss at the tuberous sclerosis (Tsc2) gene locus in spontaneous uterine leiomyosarcomas and pituitary adenomas in the Eker rat model. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 828-32.

- 6) Hino O\*, Kobayashi E\*, Hirayama Y\*, Kobayashi T\*, Kubo Y, Kikuchi Y, et al. (\*Cancer Institute): Molecular genetic basis of renal carcinogenesis in the Eker rat model of tuberous sclerosis (TSC2). Mol Carcinog. 1995; 14: 23-7.

- 7) Hino O\*, Kobayashi E\*, Nishizawa M\*, Kubo Y\*, Kobayashi T\*, Kikuchi Y, et al. (Cancer Institute): Renal carcinogenesis in the Eker rat. J Cancer Res Clin Oncol 1995; 121: 602-5.

- 8) King SA\*, Adas AA\*, LiVolsi VV\*, Takahashi H, Berbakht K\*, McGovern P\*, et al. (\*Univ. Penn.): Expression and mutation analysis of the p53 gene in uterine papillary serous carcinoma. Cancer 1995; 75: 2700-5.

#### 11. その他

- 1) 牛込新一郎. 病理医育成の方策, 生涯教育とコンサルテーションシステム. 病理と臨床 1995; 13: 499-501.
- 2) 牛込新一郎. 鑑別のすすめ方 (1) — 困難例に遭遇した場合の対応 —. 病理と臨床 1995; 14: 75-9.

## II. 総 説

- 1) 藍沢茂雄, 鈴木正章, 菊地 泰, 加藤弘之, 野村浩一, 岸 竜也. 腎嚢胞・腎腺腫・腎細胞癌に見られる表現形質の形態学的研究. 平成6年度科学研究費補助金研究成果報告書.
- 2) 古里征国. 発癌のしくみ. 看護学生 1995; 43: 34-6.
- 3) 片山隆市, 蜂谷芳弘, 池上雅博. その他の比較的まれな悪性腫瘍の臨床. 外科 1995; 57: 929-35.

## III. 学会発表

### 1. 腎炎に関する研究

- 1) Yamaguchi Y, Akioka Y\*, Matsuyama N, Aizawa S (\*Tokyo Women's College). What are a tubular glomeruli? 13th International Congress of Nephrology. Madrid. July.
- 2) Yamaguchi Y, and Mihatsch M.J (Basel Univ.). The heterogeneity of vascular rejection. 3rd Banff Conference on Allograft Pathology. Banff. July.
- 3) 山口 裕, Mihatsch M.J (Basel Univ.). (ワークショップ) 血管性拒絶反応の腎動脈樹における heterogeneity. 第31回日本移植学会総会. 京都. 9月.

- 4) Joh K, Kanetsuna Y, Aizawa S, Hattori M, Itoh K, Yumura W, et al. Diffuse mesangial hypercellularity: A clinicomorphologic analysis. 13th International Congress of Nephrology. Madrid. July. [Abstract book p.316]
- 5) 山口 裕, Mihatsch M.J\*, 塚田 茂\*\*, 田辺一成\*\*, 八木沢隆\*\*, 太田和夫\*\* (\*Basel Univ. \*\*女子医大). 移植後膜性腎症の臨床病理学的検討. 第38回日本腎臓学会学術総会. 東京. 11月.
- 6) 山口 裕. (ワークショップ) Is de novo epimembranous glomerulo-nephritis a special form of rejection. 第84回日本病理学会総会. 名古屋. 4月.
- 7) 金網友木子, 城 謙輔, 松山典正, 大越英毅, 藍沢茂雄. 1次性非IgA メサンギウム増殖性糸球体腎炎の臨床病理学的検討. 第84回日本病理学会総会. 4月. 名古屋. [日病理会誌 1995; 84: 202]
- 8) 城 謙輔, 金網友木子, 松山典正, 藍沢茂雄, 柴崎敏昭. 陽性荷電化卵白アルブミンを用いた尿細管間質炎の誘導—液性抗体の関与—. 第38回日本腎臓学会学術総会. 東京. 11月. [日腎会誌 1995; 37: 68]
- 9) 金網友木子, 城 謙輔, 松山典正, 藍沢茂雄, 服部元史\*, 伊藤克巳\* (\*女子医大). 一次性非IgA型メサンギウム増殖性腎炎とdiffuse mesangial hypercellularityの臨床病理学的比較. 第38回日本腎臓学会学術総会. 東京. 11月. [日腎会誌 1995; 37: 144]
2. 泌尿生殖器に関する研究
- 1) 藍沢茂雄, 河上牧夫\*, 松崎 理\*\*, 海老原善郎\*\*\*, 三杉和章\*, 鈴木正章, ほか (\*女子医大, \*\*千葉がんセ, \*\*\*東京医大, \*\*\*\*横浜市大). 早期腎癌の診断と特徴に関する臨床病理学的研究(第1報). 第54回日本癌学会総会. 京都. 10月. [日癌会 54回総会記事 1995; 539]
- 2) Aizawa S, Suzuki M, Kishi T, Chigusa Y, Furusato M. Chromophobe cell renal carcinoma: Report of 41 cases with immunohistochemical, DNA flow cytometric and cytogenetic analysis. United States and Canadian Academy of Pathology, 85th Annual Meeting. Washington D.C. Marh. [Abstracts 1996: 69A]
- 3) Suzuki M, Aizawa S, Shishikura Y, Furusato M. Clinicopathological study on small renal cell carcinomas. United States and Canadian Academy of Pathology, 85th Annual Meeting. Washington D.C. Mar. [Abstracts 1996: 84A]
- 4) 加藤弘之, 鈴木正章, 千葉 諭, 藍沢茂雄. 精巢悪性化奇形腫(胎児型横紋筋肉腫)の2例. 第84回日本病理学会総会. 4月. 名古屋. [日病理会誌 1995; 84: 189]
- 5) 宍倉有里, 藍沢茂雄. 腎細胞癌の大きさによる臨床病理学的比較とDNA量の検討. 第84回日本病理学会総会. 4月. 名古屋. [日病理会誌 1995; 84: 197]
- 6) 二階堂孝, 藍澤茂雄, 千種美好, 宍倉有里, 高木敬三, 鈴木正章, ほか. 腎血管筋脂肪腫の組織学的・免疫組織化学的検討. 第84回日本病理学会総会. 名古屋. 4月. [日病会誌 1995; 84: 199]
- 7) 千種美好, 岸 竜也, 菊地 泰, 宍倉有里, 藍沢茂雄. 嫌色素細胞性腎癌13例の臨床病理学的検討. 第84回日本病理学会総会. 4月. 名古屋. [日病会誌 1995; 84: 237]
- 8) 鈴木正章, 加藤弘之, 千葉 諭, 菊地 泰, 藍沢茂雄. 腎癌の転移(特に骨転移)の分析. 第84回日本病理学会総会. 名古屋. 4月. [日病理会誌 1995; 84: 237]
- 9) 伊東慶悟, 宍倉有里, 岸 竜也, 藍沢茂雄. 10才発症の小児腎癌の1剖検例. 第84回日本病理学会総会. 4月. 名古屋. [日病理会誌 1995; 84: 199]
- 10) 宮沢善夫, 竹内行浩, 武田淳史, 酒田昭彦, 古里征国, 牛込新一郎. 上皮内性腺芽腫と考えられる小児睾丸腫瘍の1症例. 第84回日本病理学会総会. 4月. 名古屋. [日病会誌 1995; 84: 189]
3. 産婦人科病理に関する研究
- 1) 福永真治, 牛込新一郎. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus. 第54回日本癌学会総会. 京都. 10月. [日癌会 54回総会記事 1995: 533]
- 2) 野村浩一, 古里征国, 藍沢茂雄. 卵巣粘液性境界悪性腫瘍および粘液性腺癌の粘液組織化学的検討. 第84回日本病理学会総会. 4月. 名古屋. [日病理会誌 1995; 84: 236]
- 3) Fukunaga M, Ushigome S, Endo Y. The incidence rate of hydatidiform mole in a Tokyo Hospital: A five year (1989-1993) prospective, morphologic and flow cytometric study. 84th Annual Meeting. United States and Canadian Academy of Pathology. Toronto. Mar. [Mod Pathol 1995; 8: 89A]
4. 骨・軟部腫瘍に関する研究
- 1) Ushigome S. Histopathological study on prognostic factors of primitive neuroectodermal tumors of bone and soft tissue. 第3回日中病理シンポジウム. 天津市. 9月.
- 2) Fukunaga M. Ossifying fibromyxoid tumor of soft part. The 21st Annual Scientific Meeting of the Australasian Division of the International Academy of Pathology. [Proceeding of soft tissue pathology slide seminar 1995; 4-6]
- 3) 原田 徹, 二階堂孝, 羽野 寛, 牛込新一郎. 頭頸部小円形細胞腫瘍の免疫組織化学的検討. 第84回日本病理学会総会. 名古屋. 4月. [日病理会誌 1995; 84: 138]
- 4) Harada T, Yoshikawa T, Hano H, Ushigome S,

- Ishikawa E. Prognostic factors of peripheral primitive neuroectodermal tumor. The 21st Annual Scientific Meeting of the Australasian Division of the International Academy of Pathology & The 1st Conjoint Meeting of the Japanese, Korean, Hong Kong & Australasian Divisions of the IAP and Pathology Associations. Sydney. Jun. [Int J Surg Pathol 1996; 13: 214]
- 5) Fukunaga M, Nomura K, Ushigome S. An immunohistochemical and flow cytometric study of neuroendocrine carcinoma of the skin. 第84回日本病理学会総会. 名古屋. 4月. [日病理会誌 1995; 84: 234]
5. 消化管に関する研究
- 1) 池上雅博. (シンポジウム)大腸sm癌のsm浸潤度診断. 第112回成医会総会. 東京. 10月.
- 2) 池上雅博, 下田忠和(国立がんセ). (シンポジウム)表面型早期大腸癌のsm浸潤度診断. 第50回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9月.
- 3) Kuroda H, Ikegami M, Nojiri T, Satoh K, Yamada T, Sugisaka H, et al. Clinicopathological study of primary gastric lymphoma: A review of 46 cases. The 21st Annual Scientific Meeting of the Australasian Division of the International Academy of Pathology & The 1st Conjoint Meeting of the Japanese, Korean, Hong Kong & Australasian Divisions of the IAP and Pathology Association. Sydney. Jun.
- 4) 劉 鉄成, 池上雅博, 黒田陽久, 杉坂宏明, 山田哲也, 野尻卓也, ほか. 表面型早期大腸癌の病理学的検討. 第112回成医会総会. 東京. 10月.
- 5) 田中知行, 池上雅博, 下田忠和(国立がんセ), 牛込新一郎. 肝転移陽性大腸進行癌の臨床病理学のおよび免疫組織化学的検討—NDPkinase, p53遺伝子産物の意義について. 第84回日本病理学会総会. 名古屋. 4月.
- 6) 杉坂宏明, 池上雅博, 田中知行, 下田忠和(国立がんセ), 牛込新一郎. 粘膜下層に微小浸潤した胃分化型腺癌における病理学的検討. 第84回日本病理学会総会. 名古屋. 4月.
6. 肝臓に関する研究
- 1) Hano H, Cui T, Harada T, Takasaki S, Ushigome S. Le<sup>y</sup> antigen expression in chronic liver diseases with HCV infection. The 21st Annual Scientific Meeting on the Australasian Division of the International Academy of Pathology and 1st Conjoint Meeting of the Japanese, Korean, Hong Kong, and Australian Divisions of the IAP and Pathology Associations. Sydney. Jun. [Int J Surg Pathol 1996; 3: 213]
- 2) 酒田昭彦, 高崎 健, 羽野 寛, 千葉 諭, 宮沢善夫, 崔 順今, ほか. 改築型慢性肝炎における三次元的構造変化について. 第84回日本病理学会総会. 名古屋. 4月. [日病理会誌 1995; 84: 231]
- 3) 千葉 諭, 加藤弘之, 原田和佳, 江間律子, 富山悦子, 歳川伸一, ほか. ポリフィリン肝の組織学的研究. 第11回成医会柏支部例会. 柏. 12月.
7. 細胞診に関する研究
- 1) 牛込新一郎, 原田 徹, 吉川卓志, 三浦幸子, 塩森由季子, 春間節子. 頭頸部の小円形細胞性腫瘍の細胞像と鑑別診断に関する検討. 第34回日本臨床細胞学会秋期大会. 東京. 11月.
- 2) 二階堂孝, 牛込新一郎, 高木敬三, 塩森由季子, 三浦幸子, 舎利弗都々子, ほか. (ワークショップ)Intra-abdominal desmoplastic small cell tumorの1例. 第34回日本臨床細胞学会秋期大会学術集会. 東京. 11月.
- 3) 原田 徹, 牛込新一郎, 池田奈麻子, 加藤弘枝, 塩森由季子, 三浦幸子, ほか. 18年の経過を経て肋骨転移を示した髄膜血管周皮腫の捺印細胞像. 第34回日本臨床細胞学会秋期大会学術集会. 東京. 11月. [日臨床細胞会誌 1995; 34: 918]
- 4) 吉川卓志, 増井文昭, 福永真治, 伊東慶悟, 春間節子, 加藤弘枝, ほか. 軟骨基質の乏しい間葉性軟骨肉腫3例の細胞像の検討. 第34回日本臨床細胞学会学術集会. 東京. 11月.
8. がん遺伝子に関する研究
- 1) 菊地 泰, 樋野興夫(癌研). ラット腎癌におけるVHL遺伝子およびTSC2遺伝子の関与. 第84回日本病理学会総会. 4月. 名古屋. [日病会誌 1995; 84: 211]
- 2) 菊地 泰, 樋野興夫(癌研). 遺伝性腎癌ラットの前期癌病変の発生における系統差(modifier遺伝子の存在). 第54回日本癌学会総会. 10月. 京都.
- 3) Kikuchi Y, Hino O (Cancer Institute). Analysis of von Hippel-Lindau (VHL) gene and tuberous sclerosis 2 (Tsc2) gene mutation in rat renal carcinoma. 21st Annual Scientific Meeting on the Australasian Division of the International Academy of Pathology and 1st Conjoint Meeting of the Japanese, Korean, Hong Kong, and Australian Divisions of the IAP and Pathology Associations. Sydney. Jun.
9. その他
- 1) 牛込新一郎. 病理診断の精度向上に向けて一悪性軟部腫瘍における免疫組織化学を例にとり. 第24回日本医学総会. 名古屋. 4月.
- 2) 牛込新一郎. 一般病理医の立場から: プロフェッショナルとしての診断病理学とサブスペシャリティのあり方. 第36回日本神経病理学会総会. 東京. 6月.
- 3) 牛込新一郎. リウマチ性病変の病理. リウマチ教育

研修会。甲府。11月。

#### IV. 著 書

- 1) 牛込新一郎。骨・軟部における未熟神経外胚葉性腫瘍。飯島宗一ほか編。現代病理学大系 補遺3: 消化腺, 泌尿器, 軟部組織, 骨・関節, 眼病理, 神経系。東京: 中山書店, 1996: 179-88.
- 2) 牛込新一郎。骨肉腫に関する比較的新しい概念。飯島宗一ほか編。現代病理学大系 補遺3: 消化腺, 泌尿器, 軟部組織, 骨・関節, 眼病理, 神経系。東京: 中山書店, 1996: 189-96.
- 3) 牛込新一郎。21世紀に向けての本邦病理学と病理医における問題。飯島宗一ほか編。現代病理学大系1: 病理学序説。東京: 中山書店, 1995: 293-8.
- 4) 牛込新一郎。骨腫瘍。富田勝郎ほか編。新図説臨床整形外科講座13: 骨・軟部腫瘍および類似疾患。東京: メジカルビュー社, 1995: 26-33.
- 5) 二階堂孝, 牛込新一郎。intraabdominal desmoplastic small cell tumor。横山 武編。病理学大系。補遺版。東京: 中山書店, 1996: 127~131.
- 6) 牛込新一郎, 高木敬三。悪性骨腫瘍, Ewing肉腫。平澤泰介ほか編。Os Now 骨腫瘍の診断と治療 (No. 18)。東京: メジカルビュー社, 1995: 90-4.

#### V. その他

- 1) 藍沢茂雄, 大野良之(名大)。剖検輯報によるサルコイドーシス・結節性多発動脈炎・シェーグレン症候群の検討ー20年間の臨床診断・病理診断の推移ー。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究業績集: 101-6.

### 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  
講師: 中村真理子 ウイルス学, 免疫学  
大橋 隆明 ウイルス生化学

#### 研究概要

ウイルス及び微生物に依る感染症と悪性腫瘍は依然として、人類の健康と社会の安寧を脅かす重篤な疾患である。殊に HIV 感染症は近時我が国に於いても、重大な社会問題と成っている。

これらの疾病に対して、的確な診断と有効な治療方法を開発することは医学研究の一端を担う者の責務である。我々の教室では HIV 感染症の治療の為の研究と悪性腫瘍の治療方法の開発に向けての研究を実施している。

#### I. HIV ウイルスに関する研究

HIV (human immunodeficiency virus) に感染すると長期の潜伏期間を経て、後天性免疫不全症候群 (AIDS: acquired immuno-deficiency syndrome) を発症する。

我々は、HIV 感染症の治療方法の開発を目的として、(1) 特異モノクローナル抗体による治療及び発症予防の方法。(2) 選択環境圧に抵抗性を示すエスケープ変異の解析。(3) HIV 感染症に対する遺伝子治療の方法の開発。(4) 抗 HIV ウイルス活性を有する抗生物質の開発。等、以下に述べるような各種の研究を試みている。

##### 1. ヒト型モノクローナル抗体の臨床応用の検討:

我々は、HIV-1 ウイルス分離株に対して広い中和スペクトルを有するモノクローナル抗体 NM01 (マウス型) を作製した。そこで、この NM01 抗体を CDR (complementarity-determining region) グラフト法によりヒト型化することに成功した。

hNM01 は HIV ウイルスに対する中和能を研究室保存の HIV-1<sub>IIIB</sub> 株及び MN 株について検討した結果、元のマウス型抗体と同等か、それ以上の中和活性が保存されていることを明らかにした。更に、臨床分離株について、日本とタイでの分離株5種類、更に米国での25種類の臨床分離株を正常ヒト抹消リンパ球を宿主として、検討した結果、約半数の症例の新鮮分離株について、中和能が確認された。

更に、hNM01 抗体はウイルスと結合後、ヒト補体



を活性化して、直接的に HIV を溶解する能力も有していることを証明した。さらにこの反応機構の詳細を解明する過程で、HIV ウイルス粒子の表面には宿主細胞の膜成分由来の補体活性化阻止因子 (DAF, -) の存在を証明した。それにもかかわらず hNM01 抗体とヒト補体によりウイルス粒子が溶解するのは粒子表面の結合エпитープの数が阻止因子と比較して、圧倒的に多量である事を明らかにした。

## 2. HIV-1 ウイルスの中和抗体に対するエスケープ変異の解析

HIV ウイルスの gp120 分子上の V<sub>3</sub> ドメインはウイルス中和の主要ドメインであると共に V<sub>3</sub> ループ構造の先端部分はウイルスの感染成立のために、殊に重要な部分である。モノクローナル抗体 NM01 は HIV ウイルスの gp120 の V<sub>3</sub> ドメインで、アミノ酸配列の 312-326 の部位、すなわち Gly-Pro-Gly-Arg (GPGR) に結合する。

そこで、このモノクローナル抗体 NM01 による選択圧の存在下で、HIV-1 ウイルスを継代培養することによって、ウイルスが抗体陽性患者の体内で中和抗体の存在にもかかわらず、変異株を増殖させてくる機構の解明を試みた。HIV ウイルス MN 株及び III<sub>B</sub> 株を用いて H9 細胞に感染させ、ウイルスの増殖過程で約 10% 以下のウイルスの感染を可能とする濃度の NM01 抗体を添加し、継代培養を持続した。その結果、78 日から 158 日の間に抵抗性のウイルスの分離に成功した。このエスケープ変異株のゲノムに相補的な DNA を PCR 法によりクローニングし、抗体の中和エпитープである V<sub>3</sub> ループの GPGR の構造を解析したところ、第 318 番目のアミノ酸のアルギニンの遺伝子 AGA が AAA のリジンに点突然変異していることを明かにした。この結果は HIV の中和抗体に対するエスケープ変異株の生成過程は、点突然変異が主体であることを示唆している。

そこで、このウイルスの変異機構を解明する目的で、より詳細な実験を実施する為に、変異の過程を検討する。さらに、変異の結果感染性を消失するウイルスの有無を解析する事とした。この為には出発点とする源ウイルス株の純度が極めて重要となる。そこで、HIV のゲノムを DNA にクローニングした物から実験を開始した。さらに、感染の過程で変異の結果感染性を消失したゲノムをレスキューする目的で、RT-PCR 法と SSPC 法を改良して検討を続けている。

## 3. HIV ウイルス感染細胞に対する遺伝子治療の試み

クローニングされた hNM01 抗体の cDNA を用いて抗体分子の H 鎖と L 鎖をポリ・リンカーで結合して、Single Chain Antibody の作製を試みてみる。さらにこの抗体分子の Fc 部位を規定している DNA を切除する。この方法により、合成された hNM01 抗体 (scAb) の活性部位は、細胞中の ER (endoplasmic reticulum) に発現し、細胞内に留まることが期待される。すなわち、この方法によって感染可能なリンパ球等の細胞を免疫することが可能となる。更にこの遺伝子の発現調節方法として、HIV-LTR を利用すれば、HIV の感染細胞のみで細胞内抗体を発現させ、未感染細胞、殊に標的リンパ球の正常機能には何ら影響を与えないことが期待される。

## 4. 抗 HIV ウイルス剤の開発:

我々はここ 5 年以上に亘って、微生物化学研究所との共同研究として、同研究所で採取した微生物の培養上清について抗 HIV 活性のスクリーニングを P24 Assay 法とその逆転写酵素の活性測定法で検索している。この研究活動は今後も精力的に持続していく予定である。

## 5. 有芽胞桿菌由来の逆転写酵素活性阻害物質

1303-6 は、微生物化学研究所の研究グループとの共同研究の一環として同定された、有芽胞桿菌の産生する抗生物質である。本物質は、HIV の逆転写酵素 (RT) を阻害するが、正常の DNA 合成には影響を与えない。本物質は、HIV の逆転写酵素 (RT) を阻害するが、正常の DNA 合成には影響を与えない。この新規阻害物質の生化学的性質について検討し、活性物質の単離に成功し、分子量約 2 万の蛋白質性の物質であることを明らかにした。更に、本物質に対するモノクローナル抗体の作成を目指して研究を続けている。

## II. 悪性腫瘍の遺伝子治療の研究

1. 悪性腫瘍の遺伝子治療法の開発を目的とし、放射線感受性プロモーター (EGR-1) と細胞殺戮遺伝子との組み合わせにより、外部から調節可能な悪性腫瘍の治療法の確立を目指して研究を進めている。この目的で、EGR-1 プロモーターにレポーター遺伝子を結合した DNA を作成した。この DNA をヒトグリオーマ細胞に導入して、放射線による特異的な発現の調節が可能であることを証明した。更に、EGR-1 プロモーターに HSV のチミジンキナーゼ遺伝子を結合した DNA をヒトグリオーマ細胞に導

入して、総ての脳腫瘍細胞でガンシクロビル添加により特異的な細胞殺斃性を証明した。

2. ヒト膵臓癌の遺伝子治療を目的として、放射線感受性プロモーター (EGR-1) の利用方法を検討している脳腫瘍と異なり、膵臓癌の場合には、発がん早期の状態でも、全身性に転移している場合が殆どである。この場合に放射線での遺伝子を活性化することは困難が予想される。放射線は限局した局所でこそ有効な方法である。そこで、この問題を解決するために、プロモーター活性の誘発を放射線同位元素に依ることを考案した。放射線同位元素はガリウム・シンチ等で、既にその特異的な腫瘍集積性を利用して、臨床的に転移巣の検出に利用されている。その結果、検討した総てのヒト膵臓由来培養細胞で放射性同位元素によって目的遺伝子が強く発現する事を明らかにした。

3. リポゾームによる遺伝子導入の研究。腫瘍細胞に対する遺伝子 DNA の導入方法として、各種の組成の脂質二重膜構造の性質と導入効率及び毒性との関係を検討してきた。腫瘍細胞を移植されたマウスの腹腔に投与して、特定の比率に調整したリポゾームによる遺伝子 DNA の導入効率を器官・組織細胞別に比較検討した。その結果、極めて特異的に腫瘍細胞にのみ遺伝子導入が可能となる方法を開発した。

### III. 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開発した。現在臨床治験の実施に向けて、準備中である。更に、マウスでの感染実験系で、検出感度の限界と有効性の証明に努めている。更に真菌類の感染を同様の方法で証明できれば、臨床に極めて有用となる。そこで、カンジダ・アルビカンスの DNA より特異プローブを作成して、検出方法の確立の為の検討を試みている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Joki T, Nakamura M, Ohno T. Activation of the radiosensitive EGR-1 promoter induces expres-

sion of the herpes simplex virus thymidine kinase gene and sensitivity of human glioma cells to ganciclovir. *Hum Gene Ther* 1995; 6(12): 1507-13.

- 2) Nakamura M, Yoshida K, Terada M, Kunimoto S\*, Takeuchi T\* (\*Insitute of Microbiol Chemistry), Ohno T. Eulicin inhibits human immunodeficiency virus infection and replication. 1995; 48: 1362-63.
- 3) Joki T, Nakamura M, Yoshida K, Kunimoto S (Insitute of Microbiol Chemistry), Namiki Y, Abe T, Ohno T. Modification of doxorubicin molecule enhanced the early growth response gene 1: promoter activity. *Jikeikai Med J* 1996; 43(1): 1-7.
- 4) Namiki Y, Takahashi T, Ohno T. Tumor selective gene transduction by intraperitoneal administration of cationic liposomes. *Jikeikai Med J* 1996; 43(1): 9-21.
- 5) Datta R, Manome Y, Taneja N, Boise LH, Weichselbaum R, Thompson CB (Dana-Farber Cancer Institute), et al. Overexpression of Bcl-XL by cytotoxic drug exposure confers resistance to ionizing radiation-induced internucleosomal DNA fragmentation. *Cell Growth Differ* 1995; 6: 363-70.
- 6) Chen L, Chen D, Manome Y, Dong Y, Fine HA, Kufe DW (Dana-Farber Cancer Institute). Breast cancer selective gene expression and therapy mediated by recombinant adenoviruses containing the DF3/MUC1 promoter. *J Clin Invest* 1995; 96: 2775-2782.
- 7) Manome Y, Yao XJ, Kufe DW, Cohen EA, Fine HA (Dana-Farber Cancer Institute). Selective effects of DNA damaging agents on HIV long terminal repeat activation and virus replication in vitro. *J Aids Human Retrovirol* 1996; 11: 109-16.

## II. 総説

- 1) 大野典也. 感染症の遺伝子治療. *遺伝* 1995; 49(5): 30-6.
- 2) 大野典也. 悪性腫瘍の遺伝子治療. *岐阜医師会雑誌* 1995; 8(1): 31-6.

## III. 学会発表

- 1) 大橋隆明, 金中金玉, 国元節子 (微生物化学研究所), 浜田雅 (微生物化学研究所), 竹内富雄 (微生物化学研究所), 大野典也. HIV-1 逆転写酵素阻害物質の精製と性質. 第9回日本エイズ学会総会. 大阪. 11月.
- 2) Takahashi T, Namiki Y, Nakamura M, Ohno T. Gene therapy with radio inducible promoter EGR-1

activated by radioisotope that located to pancreatic cancer. 第1回遺伝子治療学会. 東京. 5月.

3) Namiki Y, Takahashi T, Nakamura M, Ohno T. Selective in vivo transfection for tumor tissues after intraperitoneally cationic liposomes administration. 第1回遺伝子治療学会. 東京. 5月.

4) 高橋 珠, 並木禎尚, 中村真理子, 大野典也. EGR-1 promoter 利用による膵癌の放射線, 遺伝子治療開発のための基礎研究. 第54回日本癌学会総会. 京都. 10月.

5) 並木禎尚, 高橋 珠, 中村真理子, 大野典也. カチオンリポソームの腹腔内投与による腫瘍特異的 in vivo トランスフェクション. 第54回日本癌学会総会. 京都. 10月.

6) 高橋 珠, 川上憲司, 望月幸夫, 並木禎尚, 中村真理子, 大野典也. EGR-1 promoter 利用による膵癌放射線遺伝子療法. 第34回放射線学会生物部会. 名古屋. 4月.

## 微生物学講座第2

教授: 益田 昭吾 黄色ブドウ球菌学

講師: 関 啓子 黄色ブドウ球菌学

講師: 櫻田 純次 黄色ブドウ球菌学

### 研究概要

#### I. 黄色ブドウ球菌の病原性に関する研究

##### 1. 黄色ブドウ球菌に吸着する血漿タンパク

黄色ブドウ球菌が病巣を作る際には、菌が産生する毒素やタンパクなどの菌側の因子そのものの働きもさることながら、宿主側の因子との相互作用も重要であると考えられる。そこで、血漿タンパクの菌体への吸着を、種々のブドウ球菌を用いて検討した。コラーゲン、フィブロネクチンおよび血漿で処理した菌体を SDS で可溶化し、SDS-PAGE のゲル上に検出されるバンドを比較した。その結果、コラーゲン、フィブロネクチンをはじめ、多数の血漿タンパクがブドウ球菌、特に黄色ブドウ球菌の菌体に吸着することが分かった。

##### 2. 血漿タンパクを吸着させたブドウ球菌の腎定着性

血漿で処理したブドウ球菌をマウスの尾静脈から注入し、腎臓に定着した菌数を測定した。その結果、血漿処理黄色ブドウ球菌は無処理菌よりも有意に腎定着が亢進したが、表皮ブドウ球菌やコアグラージェ低産生性の黄色ブドウ球菌突然変異株では血漿処理をしても腎定着が亢進しなかった。これらから、コアグラージェにより形成されるフィブリンが腎臓に定着するための要素のひとつに成り得るのではないかと考えられた。

##### 3. NIH/3T3 (3T3) 細胞への黄色ブドウ球菌の付着

3T3 細胞に黄色ブドウ球菌が付着し、その後、細胞内に菌が取り込まれるという現象を、菌に血漿処理を行って検討した。

細胞をマトリックスに接着させた状態では、無処理菌の場合、黄色ブドウ球菌 Cowan I 株がほとんど全ての細胞に数多く付着し、さらによく取り込まれた。アトピー性皮膚炎病巣由来の A151 株もほとんどの細胞に付着したが、付着菌数および取り込み菌数は Cowan I 株よりもはるかに少なかった。他の菌株についてはほとんどの細胞に付着しなかった。また、菌体を血漿処理したものでは無処理菌よりも全般に付着はよくなるが、細胞内への取り込みは阻害される傾向にあった。

一方、細胞が浮遊した状態では、Cowan I 株を除いてはほとんどの細胞が菌を取り込まなかった。Cowan I 株をフィブロネクチンあるいは血漿で処理すると、取り込みは若干抑制された。

#### 4. 黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖に於ける白血球の役割

黄色ブドウ球菌の感染巣を実験動物に再現するには通常  $10^7 \sim 10^9$  の大量の菌を要するが、同菌を腫瘍細胞と混合してマウスに皮下接種した場合は極く少数 ( $10^1 \sim 10^3$ ) の接種でも腫瘍組織内で旺盛に増殖する。この際に菌と混合して用いる細胞は、*in vitro* で培養した純粋な Ehrlich 腹水癌細胞よりも、同細胞をマウス腹腔に接種して得られた腹水細胞を用いた方が、黄色ブドウ球菌の増殖が速まった。そこで、このマウス腹水に含まれている白血球に着目し、先ず好中球を分離して、黄色ブドウ球菌に対する食菌・殺菌能を *in vitro* で測定している。

## II. 食菌ブランク法に関する基礎的検討

これまで食菌ブランク法を行う際には貪食の対象として黄色ブドウ球菌の加熱死菌をおもに用いており、いくつかの臨床応用もすでに試みられている。しかし、臨床的にはグラム陰性桿菌を白血球の貪食の対象として検討したい場合もあるが、これまでの方法ではグラム陰性桿菌がプラスチックディッシュに付着しにくく、そのため明瞭な食菌ブランク像が得られなかった。そこで、日和見感染症などで問題になりやすい大腸菌、緑膿菌およびセラチアを対象としていくつかの検討を行った。ディッシュに死菌液を入れて室温に放置する時間を従来の 1 時間から 2 時間に延長すること、また、反応を終えてメタノール固定をする前に牛血清とグルタルアルデヒドで菌および白血球のディッシュへの固定を強化することにより大腸菌と緑膿菌では良好な食菌ブランク像を得ることができた。さらに緑膿菌については通常のギムザ染色の他にクリスタル紫による染色を追加することで標本にコントラストをつけることができた。しかしながら、セラチアについては白血球の中に菌が取り込まれている様子が強拡大で観察されたにもかかわらず、これらの条件でも良好な食菌ブランク像を得ることができなかった。

この改良法を検討する過程で、大腸菌を用いると黄色ブドウ球菌の場合と同様の比較的円形のブランクになるが、緑膿菌を用いると細長いブランクになることが分かった。両者の違いは、両菌種の表面構造の違いによって白血球が加熱死菌と接触あるいは貪食する際に運動性に異なる影響を受けたことによ

るものと考えられるが、今後、解析したいと考えている。

## III. 緑膿菌の腫瘍内増殖に関する検討

緑膿菌は、黄色ブドウ球菌と並んで、易感染性宿主に日和見感染症を引き起こし、また消毒剤や各種抗菌剤に耐性が強いことから、院内感染の原因菌となり易い。そこで緑膿菌の腫瘍内増殖を検討した。その結果、ある緑膿菌株では黄色ブドウ球菌よりも低い菌数の接種でも腫瘍内で増殖した。しかし腫瘍内増殖に必要な最小菌数は、菌株間によりかなり差が見られた。この菌株による差が他の性質（血清感受性、細胞毒素産生性など）とどのような関連があるのか、検討中である。

## IV. 黄色ブドウ球菌プロテイン A に関する研究

黄色ブドウ球菌が保有するプロテイン A は、その遺伝子の DNA が菌株間で均一ではないことが、最近明らかになってきた。その主な原因はプロテイン A 遺伝子の塩基配列中に存在する 2 つのリピートのリピート数が一定でないことによる。そのリピートの 1 つはプロテイン A の IgG 結合ドメインをコードしている塩基配列にあり、もう 1 つはプロテイン A の黄色ブドウ球菌細胞壁への結合に関与していると考えられている部分 (Xr 領域) の塩基配列にある。これらのリピート数は黄色ブドウ球菌に関する有用な疫学的マーカーとなりうる。そこで、これら 2 つのリピートは互いに独立しているのか、あるいは相関があるのかを PCR を用いて調べてみた。IgG 結合部位のリピートに関しては、既に報告した IgG 結合ドメイン数を検出する PCR プライマーを使い、更にこのプライマーを使った PCR の産物 DNA を Hind III で切断した時の電気泳動パターンの違いも考慮したプロテイン A 型を調べた。Xr 領域のリピート数を調べるためには新たにプライマーを設定した。このプライマーを使うと、リピート数を  $n$  として  $24n + 48$  bp の DNA が PCR で得られる。Xr 領域のリピート数は 3 から 13 (4 を除く) にわたってばらついていた。黄色ブドウ球菌 113 株について、プロテイン A 型と Xr 領域のリピート数を調べたところ、特別な相関はなく、互いに独立しているようであった。そこで、この 2 つのパラメーターを組み合わせることによって黄色ブドウ球菌を非常に細かく分類できることが分かった。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Toyota S, Moriyama M, Otake T, Seki K, Masuda S, Amaki Y, *et al.* Effect of anaesthetic agents on the phagocytic function of human polymorphonuclear leukocytes through a phagocytic plaque method. *Inflamm Res* 1995; 44: 204-6.
- 2) Seki K, Sakurada J, Murai M, Usui A, Seong H, Masuda S, *et al.* Auxiliary method for clonal identification of *Staphylococcus aureus* by protein band pattern of released protein on SDS-polyacrylamide gel. *Microbiol Immunol* 1995; 39: 615-7.
- 3) Murai M, Seki K, Sakurada J, Usui A, Masuda M. Subcutaneous growth of *Staphylococcus aureus* concomitantly inoculated with Ehrlich ascites tumor cells. *Microbiol Immunol* 1995; 39: 725-8.
- 4) 益田昭吾. 教育と医療におけるパターンリズムとマターナリズムの考察. *看護教育* 1995; 36: 541-2.
- 5) 益田昭吾. 答案用紙の代わりにコンピュータを用いて行った試験との比較から得た2, 3の示唆について. *医学教育* 1996; 27: 59-61.
- 6) 実川裕子, 長島陽子. セロファンチューブを用いた簡単な透析培養法. *臨床検査* 1996; 40: 236.

### III. 学会発表

- 1) 石田祐一, 関 啓子, 益田昭吾, 長尾 桓\*, 内田久則\* (\*東大). 周術期における閉塞性黄疸患者と末期肝機能障害患者の栄養と食細胞機能の検討. 第95回日本外科学会総会. 名古屋. 4月.
- 2) 岩城隆昌, 林 伸一, 関 啓子, 益田昭吾. 白血球の貪食能に直接的な影響を及ぼす薬物の毒性に関する研究. 第42回日本実験動物学会総会. 横浜. 6月.
- 3) 豊田茂芳, 鳥海和弘, 羽尻裕美, 湯田康正, 天木嘉清, 関 啓子, ほか. 星状神経節ブロックの好中球貪食能へ及ぼす影響. 第29回ペインクリニック学会総会. 札幌. 7月.
- 4) 関 啓子, 櫻田純次, 村井美代, 益田昭吾. NIH/3T3細胞の各種ブドウ球菌に対する食菌能について. 第9回 Bacterial Adherence 研究会. 東京. 7月.
- 5) 村井美代, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖について(続報). 第40回ブドウ球菌研究会. 広島. 9月. [臨床と微生物 1996; 23: 370]
- 6) 関 啓子, 李 曉峰, 益田昭吾. アトピー由来黄色ブドウ球菌の病原性に関する検討—特に Cowan I 株との比較による—. 第40回ブドウ球菌研究会. 広島. 9月. [臨床と微生物 1996; 23: 371]

- 7) 櫻田純次, 館 英実, 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌ロイコシジン遺伝子の PCR による検出とその不均一性の検討. 第40回ブドウ球菌研究会. 広島. 9月. [臨床と微生物 1996; 23: 377]
- 8) 村井美代, 関 啓子, 櫻田純次, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖に関する検討. 第112回成医学会総会. 東京. 10月 [慈恵医大誌 1995; 110: 876]
- 9) 岩城隆昌, 野中喜美子, 関 啓子, 益田昭吾. 白血球の貪食能活性を視覚的・数量的に評価する方法に関する研究. 第69回日本薬理学会年会. 長崎. 3月.
- 10) 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌に吸着する血清タンパクと病原性との関連について. 第69回日本細菌学会総会. 福岡. 3月. [日本細菌学雑誌 1996; 51: 121]
- 11) 村井美代, 益田昭吾. 緑膿菌の腫瘍内増殖に関する検討. 第69回日本細菌学会総会. 福岡. 3月. [日本細菌学雑誌 1996; 51: 133]
- 12) 櫻田純次, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌プロテイン A 遺伝子内 DNA 塩基配列の2つの多様性. 第69回日本細菌学会総会. 福岡. 3月. [日本細菌学雑誌 1996; 51: 184]

## 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
- 教授：吉葉 繁雄 環境衛生学，衛生動物学，蛍光顕微鏡法の医学的応用
- 助教授：小川 康恭 神経中毒学，職業病，母子保健
- 講師：鈴木 勇司 環境化学物質の変異原性
- 講師：縣 俊彦 疫学方法論，医療情報処理，地域保健

### 研究概要

#### I. *In vitro* 試験について

##### 1. 神経細胞と神経芽細胞腫のハイブリッド細胞の樹立

神経毒性評価のために，ハイブリッド細胞の樹立を試みた。アミノプテリン感受性マウス神経芽細胞腫 (N18TG2) と BALB/c マウス後根神経節の神経細胞を細胞融合させた。HAT 抵抗性のハイブリッド細胞コロニーを免疫組織化学的に同定したところ，神経特異 A2B5 抗原等が同定された。また，ヒト由来神経芽細胞腫 (sy5y) にエチルメタンсульフォネート (EMS) と 6-チオグアニンを作用させて変異株を作成し，ハイブリッド細胞をつくる試みを行った。

##### 2. 脳神経系細胞を用いた小核試験法の確立

ヒト正常胎児由来アストロサイト，ヒト由来神経芽細胞腫 (sy5y)，マウス神経芽細胞腫 x spinal motoneuron ハイブリッド細胞 (NSC19) の各細胞に，変異原物質の 4 NQO, AraC, EMS を曝露したところ，すべての細胞に染色体構造異常 (小核) が誘発された。脳腫瘍発生のメカニズム解明に役立つと考える。

##### 3. 微生物を用いた変異原性試験

変異原性試験基準の国際調和に対応するための調査研究：S. typhimurium TA102 菌株について基礎データを検討するために，前培養条件に関する検討実験を行った。今回は前培養時のテトラサイクリン (TC) とアンピシリン (AMP) の影響について，塩酸プレオマイシンおよびフェニルヒドラジンを用いて試験を行った。この結果，前培養時における TC および AMP の存在の有無は，菌の増殖および化学物質に対する変異原性に影響することが示唆された。

#### 4. 環境化学物質による DNA 損傷

環境化学物質及び医薬品等による単離 DNA 損傷の分子機構を plasmid DNA を用いたアガロースゲル電気泳動法，電気化学検出器付 HPLC を用いた 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine の測定，吸光度計を用いた吸収スペクトルの変化，electron spin resonance を用いたスピントラッピング法等から解明し，それらの発癌及び制癌への関与について活性酸素と微量重金属を中心に研究を行っている。具体的には，aminophenol による単離 DNA 損傷，重金属による DNA 損傷——シスプラチンを例として——などの研究を実施している。

#### 5. 腎尿管初代培養細胞を用いた重金属毒性及びその評価に関する研究

近位尿管初代培養細胞を用いて，水俣病の原因たるメチル水銀 (MMC)，イタイイタイ病の原因たるカドミウムの影響を，細胞間に存在するギャップ結合 (GJ) を通じて実験を行った。MMC について，従来の細胞障害の指標たる酵素放出率などに先行して GJ の閉鎖が認められ，GJ が細胞機能障害の優れた指標になる可能性を示唆した。

#### II. *In vivo* 試験について

##### 1. 高静磁場の摂水・摂餌行動および体重に対する影響

マウスを磁場強度 5 T の静磁場に全身曝露し，高磁場の行動に与える影響について検討した。マウスを 5 T の静磁場に 24 時間曝露すると，摂餌・摂水量および体重は減少する傾向が認められ，48 時間で統計的に有意な減少が認められた。

##### 2. 医薬品の胎児毒性

フロセミドによる胎児骨格異常の発現機序の研究を実施した。妊娠ラットにフロセミドを投与すると代謝性アルカローシスの程度に相関して，胎児における化骨の障害および肋骨の屈曲を主徴とする波状肋骨が出現した。子宮筋弛緩薬の併用や母動物の子宮切開により，フロセミド誘発性胎児波状肋骨の出現頻度が減少することから，この骨格異常の発現機序に化骨障害と母動物の子宮筋収縮が関与していると考えられる。

##### 3. 化学物質が生体内で誘発する突然変異と発がんとの関連に関する研究

Lacl トランスジェニックマウスを用いて，種々の化学物質が *in vivo* で誘発する突然変異を解析した。ヘテロサイクリックアミンについて，lacl で検討できる neutral な突然変異と，実験動物のがん組織中で検出されたがん関連遺伝子の突然変異との関

係を検討した。LacIでの検討から、同一塩基にDNA付加体を形成する化学物質でも、物質ごとに突然変異を誘発しやすい特徴的な塩基配列が存在することが明らかになった。

### III. 衛生医動物に関する研究

#### 1. 山蛭バイオハザード

南房総で1985年から猛威を振るったニホンヤマビルの異常繁殖は漸く終息して通常分布となったことを定点観察で確認、シカ血による免疫学的間引きが主因と推定、発表した。

#### 2. インドヒラマキガイの野生繁殖

先年県医師会が日本住血吸虫の絶滅を宣言した旧流行地甲府市の用水路にインドヒラマキガイ（アフリカ等の媒介中間宿主に近縁）の繁殖を確認したが、岐尾セルカリアの遊出は検出されず、目下無害と判断した。

### IV. 疫学方法論・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、地域保健分野として東京都内・近県の健康診断、人間ドックから得た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、有病率、発症要因）、看護婦の健康問題、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。

### V. 国際保健

当教室はチェンマイ大学医学部とチェンマイ市近郊の農村保健に関する情報交換を行っているが、近年この地域では工業化ばかりではなく農業が問題となってきている。当教室としてどの様な協力ができるのか検討中である。

### VI. テクノストレス、コンピュータ関連職の精神保健上の問題点について

テクノ症的傾向を判定する調査用紙を開発して調査・分析を行い、テクノ症的傾向と有意な関連のある心理特性や背景要因、労働状況などを明らかにした。一連の実態調査・研究の最終目的として、テクノストレス症候群の予防という側面からテクノ症的傾向を判定する調査用紙を用いた自己管理に関する検討を行った。

また、システムエンジニア(SE)などのコンピュータ関連職は、様々な心理社会的ストレスにさらされており、適切な精神保健対策が望まれている。約2,000名の勤労者の、精神的健康度に影響を与える要因を検討した結果、独身者、残業時間数が多いこと、残業時間数の変動が大きいことが判明した。コンピュータ関連職の精神科外来受診例70余名の症例研究から、診断名は、気分障害が30%を占め、適応障害、恐慌性障害がこれに続いた。

### VII. 小児期発症IDDMの予後の変遷

我が国におけるIDDMの予後は、欧米に比べて著しく不良であるが、1970年代から80年代にかけてIDDM症例を取りまく医療及び社会環境が整備され、IDDM症例の予後は著明に改善していた。しかし近年においてもIDDM症例の死亡危険度は一般人口に比べて未だ約5倍と高く、更なる予後の改善が望まれる。

### VIII. 福島県飯館村における公衆衛生活動

福島県飯館村において、健康診断・家庭訪問・健康教育を3本柱とした公衆衛生活動を行っている。健康診断受診者の血清脂質値および国民健康保険のレセプトを解析し、公衆衛生活動の効果の検討を行い、その可能性が示唆された。

### IX. 有機溶剤による神経毒性

有機溶剤の中樞神経系への影響を評価するため、筋電図を用いた視覚反応時間の測定法を開発した。この方法を試験的に有機溶剤健康診断に用いてデータを集積中である。

### X. 地下鉄サリン事件被害者健康調査

平成7年3月20日東京の地下鉄でサリン散布テロ事件が発生した。本院受診者など1,100名に対してアンケート調査を実施し、解析結果を報告した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 縣 俊彦, 西村理明, 門倉真人, 新村真人, 本田まり子, 舟崎裕記, ほか. 神経皮膚症候群全国疫学調査・第1次調査—中間報告—. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成6年度研究業績1995: 5-9.
- 2) 縣 俊彦, 西村理明. 医療情報学に関する2年間の行動変容に関する研究. 第15回医療情報学連合大会論文集1995: 701-4.

- 3) 橋本 勉, 森岡聖次(和歌山医大), 大野良之, 川村孝(名古屋大), 新村真人, 縣 俊彦, ほか. POOLED CONTROL を用いた症例-対照研究 -症例の収集と対照集団の疫学的特性-. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成6年度研究業績 1995: 59-63.
- 4) Nakatsuka T, Ogawa Y, Kadokura M, Tsuji Y, Ooida M, Shimizu H. Effect of hysterotomy on the incidence of fetal waby ribs in rats and mice. *Jikeikai Med* 1995; 42: 195-203.
- 5) Nakatsuka T, Ogawa Y, Suzuki Y, Agata T, Takahashi A, Ooida M, et al. Serum electrolyte changes in fetal rats after maternal treatment with furosemide. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 245-53.
- 6) 西村理明, 縣 俊彦, 清水英佑, 松島雅人, 田嶋尚子, DERI 研究班. 医療体制が小児 IDDM の予後に及ぼす影響. *糖尿病* 1995; 38: 689-96.
- 7) Shibuya K\*, Satoh M, Muraoka M\* (\*Kitasato Institute Medical Center Hospital), Watanabe Y, Oida M, Shimizu H. Induction of metallothionein synthesis in transplanted murine tumors by X irradiation. *Radiation Res* 1995; 143: 54-7.
- 8) 新城安哲(沖縄県衛生環境研), 富原靖博(沖縄県立芸大), 行田義三(鹿児島市), 吉葉繁雄. 琉球列島におけるイモガイ刺症の記録. 平成7年度海洋性危険生物対策事業報告書 1996: 1-11.
- 9) 玉腰暁子, 大野良之, 千田雅代, 川村 孝(名古屋大), 新村真人, 縣 俊彦, ほか. 現在進行中の全国疫学調査-中間報告-. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成6年度研究業績 1995: 41-3.
- 10) 吉葉繁雄. 食中毒の診断基準・病型分類・重症度. *内科* 1995; 75: 1447-52.
- 11) 吉田 稔\*, 鯨岡 徹, 原 正幸, 吉田勝美\* (\*聖マリアンナ医大), 福本正勝. 初代培養腎尿管細胞に対するメチル水銀の影響-細胞間ギャップ結合に対する影響-. *Biomed Res Trace Elements* 1995; 6: 243-4.
- 12) Yoshida M\*, Fukumoto M, Arai F\* (\*St. Marianna U.), Shimizu H, Yoshida K. Effect of pretreatment with heavy metals on cytotoxicity of cadmium in primary culture of rat renal proximal tubular cells. In: Kasuya M, ed. *Recent Advances in Researches on the Combined Effects of Environmental Factors*. (Ed., M. Kasuya) Sixth International Conference on the Combined Effects of Environmental Factors (ICCEF '94). Toyama, Chuetsu Co Ltd 1995: 305-11.

## II. 総 説

- 1) 清水英佑, 鈴木勇司, 小此木英男. 電磁場への曝露

と生体影響. *日本衛生学雑誌* 1995; 50: 919-31.

- 2) 清水英佑, 辻 洋子. 変異原性試験の国際ハーモナイゼーションに向けて. *メディアサークル*. 1995; 40: 213-18.

## III. 学会発表

- 1) Okonogi H, Ushijima T (National Cancer Center), Zhang XB, Heddl JA (York Univ.), Felton J, Tucker JD (NIEHS), et al. Preferential mutation sites of PhIP, AaC and MeIQ-induced lacI mutations. Transgenic animals in mutation research, a satellite conference to the 1996 meeting of the Environmental Mutagen Society. Victoria BC, Canada. Marh.
- 2) 小此木英男, 小穴孝夫(鉄道総研), 福本正勝, 辻 洋子, 中川正祥(鉄道総研), 清水英佑. 高磁場の生体への影響 (4)-CHL 培養細胞を用いた検討-. 第68回日本産業衛生学会総会. 名古屋. 4月. [産業医学(臨増) 1995; 37: S]
- 3) 辻 洋子, 小此木英男, 小穴孝夫(鉄道総研), 中川正祥(鉄道総研), 清水英佑. 高静磁場がマウスの摂水行動に与える影響. 第10回日本生体磁気学会. 仙台. 5月.
- 4) Agata T, Shimizu H, Ohno M, Ikeda Y. Over nutrition of lipid and cardiovascular disease in Japan and European countries. 9th European Meeting of International Nutrition Society, Wien, May.
- 5) 西村理明, 田嶋尚子, 縣 俊彦, 清水英佑. DERI 研究班. 小児期発症 IDDM の予後の変遷. 第38回日本糖尿病学会総会. 大宮. 5月. [糖尿病 1995; 38 suppl 1: 185]
- 6) Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, Shimizu H, Agata T, LaPorte RE (Pittsburg U.), DERI study group. Marked sex difference in the time trends of IDDM mortality in Japan. 55th Annual Meeting of American Diabetes Association, Atlanta. Jun [Diabetes 1995; 44(suppl 1): 182A]
- 7) Ogawa Y, Mutoh S, Yoshimoto Y, Matsuura S (Kagawa Nu. C.), Shimizu H. More exercise is needed for middle aged woman living in Chiang Mai, Northern Thailand. 15th World Conference of the International Union for Health Promotion and Education. Chiba. Aug.
- 8) Ogawa Y, Yamamura Y, Shimizu H. 2,5-Hexanedione induced apoptosis in cultured mouse DRG neurons. 23rd Annual Congress on Occupational and Environmental Health in the Chemical Industry. Boston. USA. Sept.



- 9) 小此木英男, 牛島俊和\*, 落合雅子, 杉村隆\* (\*国立がんセンター), 鈴木孝昌, 祖父尼俊雄(国立衛生試験所), ほか. Big Blue Mouse における MeIQ の突然変異頻度, 変異スペクトラムと発がんの臓器特異性. 第 54 回日本癌学会. 京都. 10 月.
  - 10) 西村理明, 辻 洋子, 福本正勝, 小此木英男, 縣 俊彦, 清水英佑, ほか. 福島県飯館村における公衆衛生活動(第 2 報) 健診データにおける症例対照研究. 第 54 回日本公衆衛生学会総会. 山形. 10 月. [日本公衆衛生雑誌 1995; 42(特別付録): 594]
  - 11) 辻 洋子, 西村理明, 福本正勝, 小此木英男, 宮越雄一, 保坂大輔, ほか. 福島県飯館村における公衆衛生活動(第 3 報)ーレセプトからみた地区特性ー. 第 54 回日本公衆衛生学会. 山形. 10 月. [日本公衆衛生雑誌 1995; 42(特別付録): 595]
  - 12) 福本正勝, 辻 洋子, 西村理明, 小此木英男, 宮越雄一, 浅沼一成, ほか. 福島県飯館村における公衆衛生活動(第 4 報)ー脂肪率からみた地域特性ー. 第 54 回日本公衆衛生学会総会. 山形. 10 月. [日本公衆衛生雑誌 特別付録 1995; 42(10): 596]
  - 13) 縣 俊彦, 黒沢美智子, 稲葉 裕, 菊地正悟(順大), 高木廣文, 佐藤俊哉(統計数理研究所). 東山梨コホートにおける健康習慣と健康状況. 第 54 回日本公衆衛生学会総会. 山形. 10 月. [日本公衆衛生雑誌 1995; 42(特別付録): 831]
  - 14) 及川伸二, 清水英佑. p-Aminophenol による単離 DNA 損傷. 第 112 回成医会総会. 東京. 10 月.
  - 15) 門倉真人, 縣 俊彦, 野垣内月江, 清水英佑, 中山和彦, 西村理明. 職業性ストレスの年代別変化一. 第 10 回日本産業ストレス学会学術総会. 東京. 11 月.
  - 16) 縣 俊彦. 医療情報学に関する 2 年間の行動変容. 第 15 回医療情報学連合大会. 名古屋. 11 月
  - 17) 及川伸二, 関 良子, 宮越雄一, 小川康恭, 清水英佑. 環境化学物質の発癌性の評価(その 1: p-Aminophenol による単離 DNA 損傷及び Ames test). 日本環境変異原学会第 24 回大会. 大阪. 11 月.
  - 18) Kasuga N. Stress in computerized society. 1995 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, Las Vegas, USA, Dec.
  - 19) 縣 俊彦, 清水英佑, 門倉真人, 新村真人, 舟崎裕記, 本田まり子, ほか. 神経線維腫症 1 の家系内発症に関する研究. 第 16 回日本疫学会総会. 名古屋. 1 月.
  - 20) 吉葉繁雄. (シンポジウム) 海洋レジャーで事故死の原因となる危険小動物. 第 11 回日本環境感染学会総会. 東京. 2 月. [日本環境感染学会誌 1996; 11: 45-6]
- 理の実施結果(平成 6 年度). 東京: 中央労働災害防止協会, 1995.
  - 2) 清水英佑, ほか. 染色体異常試験における変動要因に関する調査研究(平成 6 年度). 労働省委託研究, 1995.
  - 3) 清水英佑, 松下秀鶴, 後藤純雄. 変異原性試験の国際調和に対応するための検討(平成 6 年度). 労働省委託研究. 平成 7 年 3 月.
  - 4) 清水英佑, ほか. 国際基準に基づく化学物質危険有害性表示制度のための研究報告(平成 7 年度その 2). 東京: 中央労働災害防止協会, 1996.3.
  - 5) 清水英佑, ほか. アジア諸国の都市化と開発調査報告書ータイ国一. 東京: (財) アジア人口開発協会 (APDA), 1995.

#### IV. 著 書

#### V. その他

- 1) 清水英佑, ほか. 変異原性実施機関に対する精度管

# 法医学講座

教授：高津 光洋 法医病理学，高次元画像解析の応用

## 研究概要

### I. 法医病理学

#### 1. 薬剤副作用に基づく心臓突然死

法医学解剖では薬剤服用者の突然死を扱うことがまれではない。向精神薬を初めとした多くの薬剤には使用説明書の副作用欄に心電図変化や不整脈などが挙げられており，そのような向精神薬服用者の突然死剖検例では，多くの場合，薬剤副作用としての不整脈死が強く疑われるものの，その詳細は未だ全く不明である。このような突然死例の中には，身体的素因としての心刺激伝導系灌流血管異常に基づく不整脈死と考えられる症例も経験している。そこで，薬剤副作用により死亡したと考えられる症例を抽出し，薬物濃度，服用期間や服用量，服用薬剤の組み合わせとそれらの相互作用などを分析検討している。

#### 2. 乳幼児突然死

ウィルス感染症は，乳幼児突然死の病因として乳幼児突然死症候群 (SIDS) から除外することの難しいものの一つである。法医学解剖ではウィルス学的検査をルーチンに行うことは難しく，通常の病理組織学的検査がスクリーニング検査の役割を果たせるようウィルス感染症との関連性を中心に，病理組織学的に継続研究している。また，肝 pericellular fibrosis が生前の低酸素血症状態の組織マーカーとして有用か否かについても継続検討している。

#### 3. 脳幹部損傷

頭部外傷の剖検診断において，びまん性脳損傷としての脳幹部損傷の診断は，特にそれが孤立性，微細な急死例では一般に困難な事が多く，死因の決定，外因との因果関係の判断に苦慮する場合が少なくない。このような症例では画像診断の限界から，臨床診断されていることもなく，剖検診断の確実性が求められる。そこで，脳幹部損傷以外に死因となり得る重篤な頭蓋内損傷を有する症例をも含めて脳幹部損傷について再検査し，受傷機転と好発部位との関係や発生頻度について再検討している。

### II. 脳死に伴う末梢組織障害

近年脳死患者からの臓器移植について関心が高まっている。脳死に至る過程においては胸腹腔内臓

器にもいわゆる中枢性組織障害が発生している可能性が高く，臓器移植のための臓器の保護の上からも重要であろうが，脳死に伴う末梢組織障害についての研究はほとんどされていない。そこで，脳死剖検例における臓器変化について詳細に検討している。この研究は，今後，移植医療のみならず，剖検診断の上でも不可欠と考えられる。

### III. 死体血の臨床検査学的分析

法医学解剖では通常の病理組織学的検索のみでは死亡に至った病態生理学的検査を把握することが極めて困難であり，臨床医学領域で日常的に行われている臨床生化学的検査を剖検時に採取した死体血で行い，診断への応用の可能性とその限界について研究している。また，死体血ケトン体分画値（総ケトン体・アセト酢酸・3-ヒドロキシ酪酸）が糖尿病や法医学剖検では扱うことの多い飢餓状態の病態生化学的变化の把握に有用か否かについて検討している。

### IV. 法医学剖検例における脳の免疫組織化学的研究

#### 1. 頭部外傷

法医学剖検例における外因死のなかで頭部外傷を認める症例の頻度は高い。現在，頭部外傷例におけるびまん性軸索損傷の法医病理学的診断が注目されている。そこで，免疫組織化学的染色によりびまん性軸索損傷を早期に診断できるよう検討している。また，頭部外傷後の脳組織の経時的変化についても免疫組織学的検討を行っている。

#### 2. シンナーおよび覚醒剤中毒

シンナーおよび覚醒剤は中枢神経系に作用して様々な症状を引き起こし，社会的にも大きな問題となっている薬物である。法医学剖検例を用いて，これらの中毒者の脳組織における病理学的変化を免疫組織学的に検討している。

### V. DNA 分析

#### 1. 心筋ミトコンドリア DNA (mtDNA) の欠失について

法医学解剖例中，心臓突然死例について心機能との関連を明らかにするために，心筋 mtDNA の欠失について検討した。mtDNA の ATPase6 および D-loop 領域の間の 7.4 kb の欠失を PCR 法で検索した。その結果，心筋 mtDNA の欠失の存在と心臓突然死や心肥大/低心重量との相関は認められなかった。

#### 2. DNA 分析の法医学実務への応用

死後変化の高度な剖検事例について，従来の血液

型では困難であった個人識別をDNA分析で行った。分析には、PCR法でABO式血液型の遺伝子型を決定し、また、F13B, TH01, VWA, CD4, D21S11, ACTBP2の各Short Tandem Repeat型判定を行った。

### 3. 親子鑑定

DNAマーカーとして、新たなShort Tandem Repeat型の分析を取り入れている。特にD21S11, ACTBP2について日本人集団における遺伝子頻度の決定を試みた。

## VII. 法医中毒学

1. 覚醒剤未使用の剖検試料(胃内容)からメタンフェタミン類似物質が検出される現象が観察され、この試料中に覚醒剤原料であり、食物中にも含まれているフェニルアセトンが検出された。フェニルアセトンとメタンフェタミン類似物質の生成の関連について、特に法医学上一般的に行われている覚醒剤抽出操作に着目し検討した。

2. 固相マイクロ抽出(SPME)法は最近開発された新しい抽出方法である。このSPME法が、法医学剖検試料中の覚醒剤及びフェノチアジン系薬物の分析に応用が可能であるか検討した。

3. その他、薬毒物中毒あるいは摂取が考えられる剖検例について、検体試料中の薬毒物の定性・定量分析を行った。

## VII. 法医病理学における高次元画像解析の応用

法医病理学においては、客観的な、精度の高い観察と分析が要求されるが、その一助として剖検例の臓器からの情報入手に高次元画像解析の応用を試みている。剖検臓器の高次元画像解析により、コンピュータ空間内で画像解剖でき、自由に定性的、定量的に観察、計測、記録できるのみならず、virtual realityやsimulationの技術により生前の病態の推測、形態と機能を結びつけた解析などが可能である。現在、ME研究室鈴木講師との共同研究で、肥太心を中心とした心臓、頭部外傷(脳挫傷、頭部射創)における脳の分析、頸椎骨折(環椎後頭関節骨折・脱臼)、肝刺創など、突然死や外傷例の固定臓器について分析している。

## VIII. その他

1. 高津光洋は平成5年に法医病理研究会を設立し、現在まで会長を務めている。
2. 高津光洋は第31回日本交通科学協議会総会会長を務めた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Maruyama K, Takatsu A, Obata T. The quantitative analysis of inhalational anaesthetics in forensic samples by gas chromatography/mass spectrometry/selected ion monitoring. Biomed Chromatogr 1995; 9: 179-82.
- 2) 鈴木直樹, 高津光洋. 手術計画におけるバーチャルリアリティ. BME 1995; 9(11): 36-44.
- 3) 鈴木直樹, 服部麻木, 松下 聡, 甲斐慎也, 高津光洋. バーチャルリアリティを用いた外科的手術計画システムの開発. NICOGRAPH 論文集 1995; 11(1): 179-86.
- 4) Suzuki N, Takatsu A. Medical virtual reality system for surgical planning and surgical support. J. Comput Aided Surg 1995; 1(2): 54-9.
- 5) 古幡 博, 小松一祐, 古平国泰, 内田智子, 高津光洋, 菅原基晃(女子医大). 心血管系における前・後進波パワーの無侵襲計測と加齢変化. Jpn J Med Ultrasonics 1995; 23: 93-9.
- 6) Furuhashi H, Kodaira K, Fujishiro K, Takatsu A. Evaluation of cerebral arteriosclerosis by distributed electric model reconstructed by hydraulic impedance. Stroke 1995; 26: 730.

### II. 総説

- 1) 高津光洋, 重田聡男. 心臓に関する法医病理学—観察の基礎—. 法医病理. 1995; 1: 67-89.
- 2) 高津光洋, 北村 修, 重田聡男. 自然死か, 外因死か. 治療 1995; 77: 1418-24.
- 3) 高津光洋, 北村 修, 重田聡男. 医療行為と突然死. 治療 1995; 77: 1681-7.
- 4) 高津光洋. 救急医療と法律. 小児科診療 1995; 58: 968-71.
- 5) 高津光洋. 突然死—法医病理学的視点から—. 日本法医学雑誌 1995; 49: 432.

### III. 学会発表

- 1) Takatsu A. (Symposium) Importance of cervical spinal cord injury in traffic accidents from a forensic pathology viewpoint. 2nd Japan-China Symposium on Traffic Safety and Health. Tokyo. Apr.
- 2) 高津光洋. (特別講演)突然死—法医病理学的視点から—. 第79次日本法医学会総会. 山形. 5月. [日法医誌 1995; 49(補冊): 32-4]
- 3) 重田聡男, 高津光洋, 北村 修, 阿部光伸, 丸山恭子, 大槻政弘. 悪性組織球症の一例. 第79次日本法医

- 学会総会, 山形, 5月,〔日法医誌 1995; 49(補冊): 154]
- 4) 福井謙二, 高津光洋, 北村 修, 重田聡男. 心臓性突然死例における心筋ミトコンドリア DNA の欠失について. 第 79 次日本法医学会総会, 山形, 5月,〔日法医誌 1995; 49(補冊): 110]
  - 5) 北村 修, 重田聡男, 高津光洋, 村田須美枝, 中村 慎. 小脳動脈奇形の 1 剖検例. 第 79 次日本法医学会総会, 山形, 5月,〔日法医誌 1995; 49(補冊): 155]
  - 6) 鈴木直樹, 服部麻木, 内山明彦, 高津光洋. 人工現実感機能を持つ三次元手術計画システム. 第 34 回日本 ME 学会, 東京, 5月.
  - 7) 服部麻木, 内山明彦, 高津光洋, 鈴木直樹. 血管病変モデルの三次元的設計と製作. 第 34 回日本 ME 学会, 東京, 5月.
  - 8) 高津光洋, 服部麻木, 内山明彦, 鈴木直樹. 臓器表面の解剖学的微細構造をもつ教育用人体三次元像の作製. 第 34 回日本 ME 学会, 東京, 5月.
  - 9) 中川清隆, 仲條竜太郎, 福田一郎, 加藤 努, 古幡博, 高津光洋. 聴覚刺激に対する脳循環応答特性の検討. 第 34 回日本 ME 学会, 東京, 5月,〔医用電子と生体工 1995; 33: 376]
  - 10) 古幡 博, 高津光洋, 小松一祐, 裏田和夫, 菅原基晃(女子医大). Wave intensity による頸脳循環系の評価. 第 34 回日本 ME 学会, 東京, 5月,〔医用電子と生体工学 1995; 33: 377]
  - 11) 高橋修一, 町田史彦, 内山明彦, 高津光洋, 鈴木直樹. 肝区域を考慮した切除肝再生シミュレーション. 第 34 回日本 ME 学会, 東京, 5月.
  - 12) 高津光洋. (会長講演) 交通事故死における法医学的諸問題. 第 31 回日本交通科学協議会総会, 東京, 6月,〔交通科学研究資料 1995; 36: 11-3]
  - 13) Maruyama K, Obata T, Shigeta A, Takatsu A. Methamphetamine-like substance appears in normal preparation of forensic analysis. International Symposium on Applied Mass Spectrometry in the Health Science. Barcelona. July.
  - 14) 重田聡男, 高津光洋, 北村 修. 向精神薬使用中の心臓突然死例. 第 2 回法医病理夏期セミナー. 滋賀, 8月.
  - 15) 重田聡男, 高津光洋, 北村 修. 酪酐者剖検例に認められた説明し難い気管支収縮像. 第 2 回法医病理夏期セミナー. 滋賀, 8月.
  - 16) 丸山恭子, 小幡 徹, 重田聡男, 高津光洋. 覚醒剤分析における抽出方法の検討. 第 20 回日本医用マススペクトル学会年会, 名古屋, 9月,〔第 20 回日本医用マススペクトル学会年会講演集 1995; 20: 131-4]
  - 17) 北村 修, 重田聡男, 高津光洋, 福井謙二, 阿部光伸, 丸山恭子, ほか. 胸腺腫の 1 剖検例. 第 64 回日本法医学会関東地方会, 東京, 10月,〔日法医誌 1996; 50: 128]
  - 18) 鈴木直樹, 服部麻木, 甲斐慎也, 高津光洋. (シンポジウム) バーチャルリアリティによる三次元手術計画システム. 第 4 回日本コンピュータ外科学会, 東京, 10月.
  - 19) Suzuki N, Hattori A, Kai S, Takatsu A. Interactive surgery planning system using virtual reality techniques. 2nd Intl Sym on Computer Aided Surgery. Tokyo. Oct.
  - 20) 鈴木直樹, 高津光洋. 画像処理用ワークステーションによる 3D 人体図鑑. 第 11 回ライフサポート学会, 埼玉, 1月.

#### IV. 著 書

- 1) 高津光洋. 機械的損傷. 富田功一, 石津日出雄編. 標準法医学・医事法. 東京: 医学書院. 1995: 76-94.
- 2) Shigeta A, Takatsu A, Fukui K. Cardiopathological analysis of sudden unexpected nocturnal death syndrome (Pukkuri disease) in young Japanese males. In: Jacob B, Bonte W, eds. Advances in forensic sciences 1. Berlin: Verlag Dr. Koester, 1995; 110-7.
- 3) Fukui K, Takatsu A. Pentanucleotide repeat polymorphisms in CD4 gene in the Japanese population. In Jacob B, Bonte W, eds. Advances in forensic sciences 6. Berlin: Verlag Dr. Koester. 1995: 46-8.

#### V. その他

- 1) 重田聡男, 北村 修, 高津光洋, 福井謙二, 阿部光伸, 村田須美枝, ほか. 小脳動脈奇形の 1 剖検例. 法医学の実際と研究 1995; 38: 223-6.
- 2) 北村 修, 久保 真\*, 津田亮\*, 折原義行\*, 廣 瀬 渉\*, 中園一郎\* (\*長崎大). 小脳出血の 3 剖検例. 法医学の実際と研究 1995; 38: 217-22.
- 3) 高津光洋. 診断精度の国際比較の共同研究の企画. 文部省科研費(総合研究 B)「乳幼児突然死症候群の統計評価に関する国際比較」研究企画報告書. 1995: 10-5.

## 熱帯医学講座

教授：大友 弘士	寄生虫感染と化学療法
助教授：渡辺 直熙	寄生虫感染と IgE
講師：牧岡 朝夫	原虫の分子生物学
講師：片倉 賢	寄生虫の分子生物学

### 研究概要

#### I. 蠕虫感染と IgE

IgE 産生誘導の主体となる T 細胞活性化には、抗原刺激に加えて第二の刺激が必要である。したがって、第二の刺激を制御することで IgE 産生を調節することが可能となる。第二の刺激は T 細胞と抗原提示細胞との認識にかかわる分子によって起こる。今回、*Nippostrongylus brasiliensis* 感染マウスの IgE 産生における第二の刺激として、T 細胞上の CD28 と抗原提示細胞上の CD80 および CD86 の関係に着目した。感染マウスの IgE 産生では CD86 を介する相互作用が主要な刺激となることが判明した。CD80 は単独では相互作用を起こし得ないが、CD86 の刺激存在下ではその刺激を増強する働きがみられた。また感染マウスの T 細胞が放出するリンホカインでは、IgE 産生に必須な IL4 の産生が CD86 を介する刺激に強く存在していた。一方 IgE 産生を抑制する IFN- $\gamma$  の産生には CD86 と CD80 の関与は認められなかった。ちなみに第二刺激は IL4 依存性のある IgG1 産生では IgE と同様の分子を介していたが、IL4 非依存性の IgG2a 産生では CD86 と CD80 の関与がなかった。

#### II. リーシュマニア症の発症機序

中南米に広く分布する皮膚リーシュマニア症の発症機序について、病原体 *Leishmania amazonensis* の感染マウスを用いて検討した。とくにこの原虫に対する自然抵抗性発現の遺伝学的解析を試みた。*L. amazonensis* の初感染に対するマウスの抵抗性は、常染色体上の単一遺伝子によって規定される。そこで抵抗性遺伝子座を決定すべく、抵抗性と感受性マウスの交配による N2 世代のマウスについて、遺伝子マーカーと病変発現との連鎖解析を行った。その結果、*L. amazonensis* に対する自然抵抗性は、リーシュマニアの病変発現に影響する既知の 4 種の遺伝子とは異なる新しい遺伝子によって支配されていることが示唆された。

#### III. リーシュマニアの薬剤耐性の分子機構

リーシュマニアの薬剤耐性の分子機構において、P-糖タンパク質遺伝子が、薬剤耐性遺伝子として中心的役割を果たしていることが明らかになってきた。これまで 2 つの異なるタイプの P-糖タンパク質遺伝子が単離されているが、今回リーシュマニアの新しい P-糖タンパク質遺伝子のクローニングに成功した。塩基配列から推定される 1267 のアミノ酸配列は、2 つの ATP 結合領域をもつ膜貫通構造を示した。ヒトの P-糖タンパク質 (MDR1) および、リーシュマニアの既知の P-糖タンパク質である *Ldmdr1* や *LtppgA* とのアミノ酸ホモロジーは、それぞれ 39, 47, 29% であった。現在、本遺伝子を発現ベクターに組み込み、その機能の解析を進めている。

#### IV. 赤痢アメーバと *Entamoeba dispar* の DNA ポリメラーゼ活性の比較

DNA ポリメラーゼは DNA 合成を担う重要な酵素である。以前は赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) の非病原株とされた *E. dispar* は、その分裂増殖に細菌あるいは原虫との共棲が必要とされ、抗原ならびに遺伝子レベルでも赤痢アメーバとの違いが明らかになりつつある。そこで、*E. dispar* の DNA ポリメラーゼ活性を赤痢アメーバの活性と比較検討した。*E. dispar* SAW1734Rclone AR の DNA ポリメラーゼ活性の検出に適した共棲培養系として H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で処理した *C. fasciculata* 共棲培養系を選定し、得られた *E. dispar* から核抽出液を調整し、活性の測定に用いた。種々の pH 条件下で定量的な比較を行ったところ、両者の活性はほぼ同等で違いは認められなかった。*E. dispar* 核抽出液中の DNA ポリメラーゼは酸性領域において高い活性を示し、塩基性領域ではほとんど活性を認めなかった。Mg<sup>2+</sup> イオンは活性の発現に必須であり、活性は高濃度 KCl によって著しく抑制された。これらの性状は、赤痢アメーバと違いはなかった。また、高等動物 DNA ポリメラーゼの 3 種の抑制剤に対して、*E. dispar* DNA ポリメラーゼは赤痢アメーバのそれと同様の動態を示した。以上の結果から、*E. dispar* DNA ポリメラーゼ活性は定量的にも定性的にも赤痢アメーバと同様であることが示唆された。

#### V. マラリアの化学療法に関する基礎的検討

抗マラリア薬メフロキンは、血中半減期の長いことや人種による薬物動態の差が服用にあたっての問題となる。メフロキンの日本人患者への適切な投与

を行うため、ベッドサイドでの薬剤濃度のモニタリングの確立が必要となる。この目的でわれわれが新しく開発した定量法をさらに迅速かつ簡便にすべく改良を加えた。新しい定量法では、アミンタイプのMFPカラムの導入のほか、検体の除蛋白ならびに薬剤の蛋白吸着を加熱およびアセトニトリル処理によって解決した。その結果メフロキン検出限界を3 µg/ml から 30 ng/ml へと10倍高めることができた。この迅速定量法のベッドサイドでの有用性と人種差を検討するため、タイのチェンマイ大学との共同研究が始まり、中国各地でもその紹介が行われた。

## VI. 希少疾病用医薬品の供給について

最近における感染症の疾病構造の変化により、マラリアなどの輸入熱帯病、あるいは新たな寄生虫症が増えており、かかる疾患に対する治療薬の確保が重要な問題になっている。このような状況に鑑み、厚生科学研究費「熱帯病治療薬の開発研究班」の班長を担当、研究協力者とともにこのような疾患の診断や治療相談のほか、必要な薬剤を無償供与し、その臨床的研究を展開している。また、このような薬剤の適正使用を期した「輸入寄生虫病薬物治療の手引き」改訂第4版を刊行した。

第55回日本寄生虫学会東日本大会が大友弘士を会長として平成7年10月14日国領校で開催された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Terada M\*, Kachi S\*, Ishih A\*, Sano M\*, Hashimoto H\*, (\*Hamamatsu Univ Sch Med), Ohtomo H, et al. Influence of formulation on efficacy of PF1022A in rats infected with adult *Angiostrongylus cantonensis*. Jpn J Parasitol 1995; 44: 336-9.
- 2) Wang M, Watanabe N, Shomura T (Meiji Seika Ltd.) and Ohtomo H. Effects of PF1022A on *Nippostrongylus brasiliensis* in rats and *Hymenolepis nana* in mice. Jpn J Parasitol 1995; 44: 306-10.
- 3) Makioka A, Ohtomo H. An increased DNA polymerase activity associated with virulence of *Toxoplasma gondii*. J Parasitol. 1995; 81: 1021-2.
- 4) Kumagai M, Inaba T\*, Ozaki T\*, Nakayama H\*, Kamiya H\* (\*Hiroasaki Univ). *Trichinella spiralis*: Involvement of newborn larvae in eosinophilic myocarditis of murine trichinellosis. South-east Asian J Trop Med Public Health 1995; 26: 429-33.
- 5) 佐貫潤一\*, 浅井隆志\*, 竹内 勤\* (\*慶應大), 牧岡朝夫, 大友弘士, 亀田佳哉(聖マリアンナ医大), ほか. RT-PCRを用いた先天性トキソプラズマ症の診断法の有用性について—臨床症例と方法—. Clin Parasitol 1995; 6: 25-7.

## II. 総説

- 1) 大友弘士. マラリアの化学的予防. 臨床と研究 1995; 72: 542-7.
- 2) 大友弘士, 浜田篤郎. オーフアンドラッグ: 抗マラリア薬. 薬局 1995; 46: 977-80.
- 3) 大友弘士. マラリア. 治療 1995; 77: 2713-7.
- 4) 大友弘士. 海外旅行者における感染症対策. 診断と治療 1995; 83: 1458-63.
- 5) 大友弘士, 片倉 賢. 微生物の VIRULENCE 原虫. Clin Inf Chemother 1995; 1: 38-41.
- 6) 大友弘士. 輸入マラリアの現状. 第24回日本医学会総会誌 1995; 1: 41.
- 7) 牧岡朝夫. 広範囲血液・尿化学検査疫学的検査—トキソプラズマ(IgG抗体およびIgM抗体). 日本臨床 1995; (増): 183-5.
- 8) 片倉 賢, 大友弘士. リーシュマニア症の薬物療法とリーシュマニアの薬剤耐性. メディヤサークル 1995; 40: 285-93.
- 9) 熊谷正広. 抗生物質療法の実際—寄生虫感染症. Medical Practice 1995; 12(増): 370-7.

## III. 学会発表

- 1) 片倉 賢, 渡辺直熙, 斎藤三郎, 大友弘士, 糸原重美(京大). *Leishmania amazonensis* 感染抵抗性に関与する皮膚の細胞. 第119回日本獣医学会. 東京. 3月. [第119回日本獣医学会講演要旨集 1995; 105]
- 2) 大友弘士, 野崎正勝(岐阜大), 渡辺直熙, 熊谷正広. HPLCによる血中メフロキンの迅速定量について. 第64回日本寄生虫学会大会. 浜松. 4月. [寄生虫誌 1995; 44(増): 100]
- 3) 渡辺直熙, 大友弘士. *Nippostrongylus* 感染マウスにおける旋毛虫感染防御の抑制. 第64回日本寄生虫学会大会. 浜松. 4月. [寄生虫誌 1995; 44(増): 85]
- 4) 牧岡朝夫, 大友弘士. トキソプラズマ強毒株と弱毒株のDNAポリメラーゼ活性の比較. 第64回日本寄生虫学会大会. 浜松. 4月. [寄生虫誌 1995; 44(増): 105]
- 5) 片倉 賢, 斎藤三郎, 熊谷正広, 渡辺直熙, 大友弘士. *Leishmania amazonensis* に対するマウスの感染抵抗遺伝子の解析. 第64回日本寄生虫学会大会. 浜松. 4月. [寄生虫誌 1995; 44(増): 46]

- 6) 寺部正記\*, 倉持隆司\*\*, 片倉 賢, 伊藤 守\*\* (\*\* 実中研), 上山義人(KAST), 松本安喜\* (\*東大), ほか. 皮膚リーシュマニア症病変部の潰瘍形成機構における CD4+細胞の役割. 第 64 回日本寄生虫学会大会. 浜松. 4 月. [寄生虫誌 1995; 44(増): 37]
- 7) 大友弘士. (シンポジウム輸入感染症) 輸入マラリア. 第 24 回日本医学会総会. 名古屋. 4 月. [第 24 回日本医学会総会誌 1995; 1: 41]
- 8) 佐貫潤一\*, 浅井隆志\*, 竹内 勤\* (\*慶應大), 牧岡朝夫, 大友弘士, 亀田佳哉(聖マリ医大), ほか. RT-PCR を用いた先天性トキソプラズマ症の診断法の有用性について—臨床症例と方法—. 第 6 回臨床寄生虫研究会. 東京. 6 月. [臨床寄生虫誌 1995; 6: 25-7]
- 9) 渡辺直照, 片倉 賢. 寄生虫感染と高 IgE. 第 6 回日本生体防御学会学術集会. 新潟. 7 月. [Bio Defence 1995; 6: 26]
- 10) Watanabe N, Ohtomo H. IgE responsiveness and protection to *Trichinella spiralis* in mice. 9th International Congress of Immunology. San Francisco. July. [9th International Congress of Immunology Abstract. 1995; 780]
- 11) 渡辺直照, 齊藤三郎, 松田浩珍(農工大), 大友弘士. 寄生虫感染による IgE 産生と肥満細胞. 第 45 回日本アレルギー学会総会. 千葉. 10 月. [アレルギー1995; 44: 912]
- 12) 松田浩珍\*, 松本正博\* (\*農工大), 渡辺直照. アトピー性皮膚炎モデルとしての NC/Nga マウス I. 臨床症状. 第 45 回日本アレルギー学会総会. 千葉. 10 月. [アレルギー1995; 44: 937]
- 13) 稲葉孝志\*, 中山博雄\*, 神谷晴夫\* (\*弘前大), 熊谷正広, 宮 秀哉\*, 安孫子久雄, (岩手労災病院), ほか. 北日本で稀なアメリカ鈎虫症の 1 例. 第 42 回日本寄生虫学会北日本支部大会. 江別. 10 月. [寄生虫誌 1995; 44: 488]
- 14) 中島敦夫\*, 東みゆき\*, 渡辺直照, 広瀬幸子\*, 白井俊一\*, 八木田秀雄\* (\*順天大), ほか. (シンポジウム) T-B 細胞間相互作用における CD28 costimulation の役割 (CD80 および CD86 の機能的役割の相違). 第 25 回日本免疫学会総会 学術集会. 福岡. 11 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 1995; 25: 97]
- 15) 渡辺直照. IgE 産生を規定する遺伝子支配と寄生虫感染防御. 第 25 回日本免疫学会総会 学術集会. 福岡. 11 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 1995; 25: 126]
- 16) 是永正敬\*, 渡辺直照, 阿部達也(秋田大), 橋口義久\* (\*高知医大). rIL-3 投与による腸管寄生虫感染マウスの IgE 応答の調節. 第 25 回日本免疫学会総会学術集会. 福岡. 11 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 1995; 25: 127]
- 17) 東みゆき\*, 中島敦夫\*, 渡辺直照, 八木田秀雄\*, 奥村 康\* (\*順天大). Th2 細胞に対する CD80 および CD86 Costimulatory 分子の機能的役割の相違. 第 25 回日本免疫学会総会 学術集会. 福岡. 11 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 1995; 25: 382]
- 18) 伊藤 守(実中研), 寺部正記\*, 若菜茂晴\*\*, 片倉賢, 松本芳嗣\* (\*東大), 上山義人\*\* (\*\*KAST). *Leishmania amazonensis* 感染性に及ぼす H-2 およびマウスの遺伝的背景の影響. 第 25 回日本免疫学会総会学術集会. 福岡. 11 月. [第 25 回日本免疫学会総会 学術集会記録 1995; 25: 124]
- 19) 片倉 賢, 大友弘士, 鈴木 仁. リーシュマニアの P-糖タンパク質遺伝子群: *Leishmania amazonensis* の新しい P-糖タンパク質遺伝子のクローニング. 第 37 回日本熱帯医学会総会. 名古屋. 11 月. [日熱医学会誌 1995; 23(増): 36][英文抄録; 日熱医学会誌1996; 24: 44]
- 20) 片倉 賢, 大友弘士, 鈴木 仁. リーシュマニアの新しい P-糖タンパク質関連遺伝子のクローニング. 第 18 回日本分子生物学会年会. 名古屋. 12 月. [第 18 回日本分子生物学会年会プログラム・講演要旨集 1995; 267]

#### IV. 著 書

- 1) 大友弘士. 原虫症. 宮本昭正, 水島 裕編. 今日の内科学 (第 3 版増補版). 東京: 医歯薬出版, 1995: 2292-9.

#### V. その他

- 1) 大友弘士, 片倉 賢. リーシュマニアの薬剤耐性機構としての P-糖タンパク質をターゲットにした抗リーシュマニア薬開発のための基礎的研究. 厚生科学研究費補助金オーファンドラッグ開発研究事業 熱帯病治療薬の開発研究平成 6 年度報告書 1995; 12-17.
- 2) 大友弘士, 野崎正勝(岐阜大), 渡辺直照. 生体試料中のメフロキン迅速定量法開発に関する基礎的検討. 厚生科学研究費補助金オーファンドラッグ開発研究事業 熱帯病治療薬の開発研究平成 6 年度報告書 1995; 18-22.
- 3) 大友弘士. 海外寄生虫疾患と今後の検疫業務のあり方. 厚生科学研究(特別研究)我が国における今後の検疫所業務の在り方に関する総合的研究平成 6 年度報告書 1995; 31-40.
- 4) 片倉 賢. リーシュマニアの薬剤耐性の分子機構と薬剤耐性遺伝子の解析. 文部省科学研究費補助金研究成果報告書 (一般研究 C) 1995; 93.
- 5) 大友弘士, 牧岡朝夫. トキソプラズマの DNA ポリメラーゼ活性. 厚生科学研究費補助金エイズ対策研究推進事業 エイズと日和見感染症に関する臨床研究平成 7 年度報告書 1996; 58-62.

## 臨床検査医学講座

教授：町田 勝彦	臨床免疫学，臨床微生物学
教授：真柄 直郎	臨床病理学，臨床血液学
助教授：小林 正之	臨床血液学
助教授：松永 貞一	臨床微生物学
講師：須藤加代子	臨床化学
講師：鈴木 政登	運動生理学
講師：保科 定頼	臨床微生物学

### 研究概要

#### I. 臨床生理学に関する研究

##### 1. 漸増負荷運動時血中乳酸動態におよぼす実験的酸—塩基平衡異常の影響

実験的に Acidosis および Alkalosis 状態にして漸増運動を負荷すると，血中乳酸濃度の増加はアルカローシスで促進されアシドーシスでは抑制された。体力指標とされる乳酸性閾値 (LT) または換気性閾値 (VT) は酸—塩基平衡状態によって異なり，酸—塩基平衡障害を有する者への適用には注意を要する。

##### 2. 最大運動負荷時血液・尿成分応答

健康男子 9 名に，陸上走運動，自転車および水泳最大運動を負荷し血漿アドレナリン，ノルアドレナリン，乳酸濃度および Ccr，尿中アルブミン (uAlb)， $\beta$ 2-ミクログロブリン ( $\beta$ 2M) 排泄量の動態を観察した。水泳運動後の Ccr 低下および uAlb 排泄増加は他 2 者と比し僅少であった。水環境を利用した運動は陸上に比し腎負担が少ないことが推測された。

##### 3. 呼吸機能・加速度脈波

葛飾区の喘息キャンプにおいて，児童 80 名の呼吸機能を 6 日間にわたり測定した。本年は登山の際の運動強度を持続心拍計で計測し，さらにキャンプ中の自律神経機能を加速度脈波にて測定して発作と加速度脈波のパターンの関連性について検討した。

#### II. 臨床細菌学に関する研究

1. MRSA の疫学調査をファージ型別，パルスフィールド電気泳動，薬剤耐性型，生化学性状の成績を勘案すると院内感染メカニズムとして，各患者個人の抗生剤療法による誘導である例が多く見られた。

2. 細菌の rRNA を標的にして PCR にて菌の検出，同定方法を確立し，ブドウ球菌，レンサ球菌について臨床応用を行った。

3. 前骨髄芽球細胞 (HL60) の分化誘導は C キ

ナーゼを介して行われ，エリスロマイシン，ロキシスロマイシンは G<sub>2</sub> 期，G<sub>1</sub> 期で停止させることを見出した。

4. *H. pylori* による発癌機序の 1 つとしてホスホリパーゼ C の遺伝子解析を行っている。

5. 細菌の信号伝達：S. epidermidis へのアポトラスフェリン，アポリポプロテインの結合によって細菌細胞内でセリン・スレオニンのリン酸転移が行われることを見出した。

6. 血液疾患患者の化療に伴い，HBV による急性型肝炎が発症し，そのウイルス DNA のプレコア領域変異が生じていることを見出した。また HCV 患者の血清と末梢血単球中のマイナス鎖 HCV-RNA の検索を行いウイルスの直接増殖の可能性を検討した。

7. オゾン水とアクア酸化水の殺菌力について検討した結果，酸化水の方がオゾン水より殺菌力が優れていたが，使用量を考慮するとオゾン水のほうが導入しやすいと思われた。

8. 院内感染防止を目的とした粘着マット使用効果の検討では，粘着マットへの捕足は菌種により異なる。また，マット上の補足菌のうち，緑膿菌や大腸菌は早期に死滅するがブドウ球菌やクレブシエラはこれらに比べ長く生存することがわかった。

9. 近赤外分光法を用いた分光学的細菌弁別法の研究を引き続き行っている。本年は，凍結乾燥した菌を用いて検討を行い，本法による細菌の弁別のメカニズムが細菌表面の結合水の動態とは無関係である事を証明した。

10. S. pneumoniae に対するプライマーを用い，本菌による髄膜炎において細菌学的に菌が証明できなかった入院翌日でも本法により髄液中に菌の存在が証明できた一例を経験した。

#### III. 臨床化学に関する研究

##### 1. 人血清酵素異常の解析

本年度は病態を示さない低血清コリンエステラーゼ (ChE) 血症 2 例の ChE 遺伝子解析を試みたところ，コドン 330 にミッセンス変異が見いだされた。この変異は，その阻害剤に対する反応性などから F 型 (フッカソーダ抵抗性) 変異と推定された。欧米の F 型遺伝子変異とは異なり，日本に特有のものと推定されるので，その変異 ChE 遺伝子の発現実験を試み始めている。

2. コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) の遺伝子異常の出現頻度：14 イントロンスプライスサイトと 15 エクソンに存在する CETP の遺伝子異



常を検討中であるが15エクソンに存在する遺伝子異常の出現頻度が高い傾向が認められた。

#### IV. 臨床血液学に関する研究

1. 血清 D-Dimer/FDP 比 (DFR) に関する検討  
FDP および D-Dimer (D-D) の両者が高値であった 223 例を対象として DFR の意義を検討し結果、D-D は凝固・線溶亢進の指標としてより鋭敏であり、DFR 低値群は線溶優位、DFR 高値群は凝固優位にあることが示唆された。

#### 2. 慢性腎不全患者の好中球機能異常の研究

慢性腎不全患者 (CRF) 52 例を対象に好中球貪食能および接着分子である  $\beta_2$ -integrin の発現を FACSscan を用い検討した結果、CRF 群では正常対照に比し有意に低下が、G-CSF の添加により有意に改善したので CRF 患者の感染症に G-CSF が有効であることが示唆された。

#### V. 病理形態学的研究

肝硬変の形態的成り立ちに関し、とくに乙'型肝硬変を中心に、血管構築を手がかりとして追究してきた。改築された肝硬変実質を灌流する血流の性格、間質中の叢状血管の由来および実質との関わりなどに、つき、復構にもとづく三次元的検索を続行している。

#### VI. 精神神経医学に関する研究

前年度に引き続き老人性痴呆疾患センター受診者を対象に CT, MRI, SPETC などの画像診断と Brain Activity Mapping (BEAM) などの生理学的調査および各種痴呆スケールを用いて臨床研究を行っている。

#### VII. 臨床免疫学に関する研究

1. ブドウ球菌性膿痂疹患者の免疫応答態と病態との関係を追求している。患者リンパ球の A 型ブドウ球菌生表皮剝脱素 (ETA) による刺激試験と HLA-DR との関係では DR2 と 6 を持つ人は反応性が低下傾向にあった。さらに、血中抗 ETA 抗体価との関係を調べている。

2. 易感染傾向を示す患者の好中球機能を調べ、患者の病態との関係を調べている。

#### VIII. その他

教授 町田勝彦は平成 7 年 9 月 9 日、第 7 回日本臨床病理学会関東甲信越支部総会会長を務めた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 鈴木政登, 石山育朗(國學院大栃木短大). 健康診断および体力テスト成績からみた中高年齢労働者の望ましいライフスタイル. 体育科学 1995; 23: 174-84.
- 2) 鈴木政登, 河辺典子, 町田勝彦. 漸増負荷運動時血中乳酸動態におよぼす実験的酸-塩基平衡異常の影響. 体力科学 1995; 44(2): 297-306.
- 3) 鈴木政登. 最大運動負荷時血液・尿生化学成分応答一陸上における走運動, 自転車駆動および水泳運動での比較一. 運動生化学 1995; 7: 37-47.
- 4) 松永貞一, 長谷川美奈子, 龍野国弘, 大眉寿々子, 川満幸子, 村崎義紀, ほか. 黄色ブドウ球菌に対しダブルゾーン現象を呈したヒノキチオールの抗菌力について. 感染症誌 1995; 69(1): 21-7.
- 5) 松永貞一, 龍野国弘, 大眉寿々子, 長谷川美奈子, 黒坂公生. 近赤外分光法を用いた細菌同定の試み. 臨床と微生物 1995; 22(3): 339-40.
- 6) 松永貞一, 長谷川美奈子, 龍野国弘, 川満幸子, 大崎一男, 三浦 剛, ほか. 近赤外分光法による細菌同定の可能性と問題点. 一ブドウ球菌 (MRSA, MSSA) と大腸菌の同定を例にして一. 感染症誌 1995; 69(6): 729-37.
- 7) 松永貞一. 近赤外分析と細菌検査. 臨床検査 1995; 37(7): 834-6.
- 8) Saruta K, Matsunaga T, Hoshina S, Kono M, Kitahara S, Kanemoto S, et al. Rapid identification of *Streptococcus pneumoniae* by PCR amplification of ribosomal DNA spacer region. FEMS Microbiol Lett 1995; 132: 165-170.
- 9) 松永貞一, 長谷川美奈子, 龍野国弘, 黒坂公生, 石井健二, 兼本園美, ほか. 臨床材料から分離されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 100 株に対するニューキノロン剤の抗菌力について. 化療の領域 1996; 12: 121-32.
- 10) 龍野国弘. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の毒力に関する研究—メチシリン耐性黄色ブドウ球菌とメチシリン感性黄色ブドウ球菌の in vitro および in vivo における毒力の比較—慈恵医大誌 1995; 110(4): 635-45.
- 11) 尾崎幸洋, 松永貞一. 近赤外分光と生体試料分析. 臨床化学 1995; 24(3): 123-31.
- 12) Fujise K, Naito Y, Nakamura M, Niiya M, Sato S, Katayama T, et al. Hepatitis B virus variants in carriers with hematologic malignancies in whom fulminant hepatic failure develops after chemotherapy. Int Hepatol Commun 1995; 4: 142-8.
- 13) 保科定頼. リボゾーム RNA 萌芽期の研究に関する

- 考察. 医学と薬学 1995; 33(6): 1287-94.
- 14) Saruta K, Hoshina S, Machida K. Genetic identification of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction using single-base-pair mismatch in 16S ribosomal RNA gene. *Microbiol Immunol* 1995; 39(11): 839-44.
  - 15) 町田勝彦, 保科定頼. 感染症の遺伝子診断. *Molecular Medicine* 1996; 33(1): 78-83.
  - 16) Nagai M, Yamada H, Nakada S, Ochi K, Nemoto T, Takahara S, et al. A macrolide antibiotic, roxithromycin, inhibits the growth of human myeloid leukemia HL60 cells by producing multinucleate cells. *Mol Cell Biochem* 1995; 144: 191-5.
  - 17) 保科定頼, 町田勝彦. *Helicobacter pylori* についての最近の話題. *Lab Clin Pract* 1996; 13(2): 80-3.
  - 18) Maekawa M\*, Sudo K, Kanno T\*, Kotani K\*, Dey D.C.\*, Ishikawa J (\*Hamamatsu Univ.), et al. Genomic basis of the silent phenotype of serum butyrylcholinesterase in three compound heterozygotes. *Clin Chim Acta* 1995; 235: 41-57.
  - 19) Sudo K, Maekawa M (National Cancer Center), Kanno T (Hamamatsu Univ), Akizuki S, Magara T. Three different point mutations in the butyrylcholinesterase gene of three Japanese subjects with a silent phenotype: possible Japanese type alleles. *Clin Biochem* 1996; 29: 165-9.
  - 20) 阿部正樹, 久保敬信, 平井徳幸, 相曾正義, 真柄直郎. CA19-9 測定値の市販 4 試薬間での比較について. *医学検査* 1995; 44: 1040-5.
  - 21) 片山俊夫, 内藤嘉彦, 日下雅文, 島田 貴, 西脇嘉一, 小林正之, ほか. インターフェロン治療により自己免疫性溶血性貧血が顕在化した慢性活動性 C 型肝炎の 1 例. *臨床血液* 1995; 36: 339-45.
  - 22) 海渡 健, 大坪寛子, 小笠原洋治, 関田 徹, 佐伯明子, 小林正之, ほか. 22 カ月の長期間の G-CSF 使用後に monosomy 7 を呈する RAEB in T に移行した重症型再生不良性貧血の 1 例. *臨床血液* 1995; 36: 365-70.
  - 23) 佐伯昭子, 小笠原洋治, 大坪寛子, 関田 徹, 西脇嘉一, 小林正之, ほか. SIADH, ネフローゼ症候群, 血球貪食症候群など多彩な病態を呈した急性骨髄単球性白血病. *臨床血液* 1995; 36: 665-71.
  - 24) 海渡 健, 大坪寛子, 小笠原洋治, 関田 徹, 佐伯昭子, 小林正之, ほか. 抗リンパ球グロブリン投与後, 著明な脾腫と骨髄線維化を伴い造血回復をみた 1 例. *臨床血液* 1995; 36: 786-91.
  - 25) 小林正之. 血液疾患の診断から治療まで—全身倦怠と食欲不振, 歩行時の息切れで来院した 77 歳の男性—. *Mebio* 1996; 13: 140-2.
  - 26) 町田勝彦. 免疫応答性よりみたブドウ球菌生熱傷様皮膚症候群の病態解析. *臨床病理* 1995; 43: 547-56.
  - 27) 大眉寿々子, 龍野國弘, 北原慎太郎, 明石 敏, 河野 緑, 町田勝彦, ほか. コアグララーゼ陰性ブドウ球菌の正常血清中での増殖活性との病原因子. *慈恵医大誌* 1995; 110: 191-202.
  - 28) 西村 浩, 町田勝彦, 中野浩士, 柴崎 徹, 笠原洋勇, 牛島定信, ほか. Pimozide により低ナトリウム血症を呈した精神分裂病の 1 例. *精神医学* 1995; 37(6): 657-60.
  - 29) 三好美英子, 小林正之, 町田勝彦, 櫻林郁之介. IgA 型多発性骨髄腫に遊離  $\mu$  鎖の出現した 1 症例. *生物物理化学* 1995; 39: 13-8.
  - 30) Sakurai S, Suzuki H, Machida K. Rapid identification by polymerase chain reaction of staphylococcal exfoliative toxin serotype A and B genes. *Microbiol Immunol* 1995; 39(6): 379-86.
- ## II. 総 説
- 1) 鈴木政登. 運動と腎機能—そのメカニズムと役割一. *体育学研究* 1995; 40: 248-52.
  - 2) 須藤加代子. 分子生物学的技術の進歩とアイソザイム診断への応用. *日本臨床* 1995; 53: 1119-23.
  - 3) 前川真人(国立がんセンター), 須藤加代子, 菅野剛史(浜松医大). LDH 欠損症. *臨床医* 1995; 21: 632-5.
  - 4) 須藤加代子. エンザイムイムノアッセイに必須な「酵素反応速度論」序論(特集: エンザイムイムノアッセイ (EIA)). *日本臨床* 1995; 53: 2134-9.
  - 5) 須藤加代子. 低コリンエステラーゼ血症. *検査と技術* 1995; 23: 993-7.
- ## III. 学会発表
- 1) 鈴木政登. 運動生理学キーノートレクチャーB. 運動と腎機能—そのメカニズムと役割一. 第 46 回日本体育学会. 群馬. 10 月.
  - 2) 鈴木政登. スポーツと尿成分の検査—腎血流量, 電解質, ホルモンおよび尿蛋白を中心として—. 第 42 回日本臨床病理学会総会シンポジウム. 宇都宮. 11 月.
  - 3) 鈴木政登. 肥満者の運動負荷誘発性蛋白尿. 第 38 回日本腎臓学会学術総会. 東京. 11 月.
  - 4) 鈴木政登, 清水桃子, 河辺典子, 高尾 匡, 町田勝彦, 須藤美智子, ほか. 肥満者の糖代謝能および微量アルブミン尿(第 1 報). 第 50 回日本体力医学会. 福島. 9 月.
  - 5) 松永貞一, 猿田克年, 若杉宏明. PCR 法にて髄液中の *St. pneumoniae* の存在を証明しえた化膿性髄膜炎の一例. 第 27 回日本小児感染症学会. 和歌山. 11 月.
  - 6) 長谷川美奈子, 松永貞一. 喘息キャンプ中のピークフロー値の変動と心理検査. 第 42 回日本臨床病理学会

総会。宇都宮。11月。

- 7) 龍野国弘, 長谷川美奈子, 黒坂公生, 松永貞一, 河野 緑, 保科定頼, ほか。MRSA 重症感染症患者の手術時に周囲から検出された黄色ブドウ球菌について。第40回ブドウ球菌研究会。広島。9月。
- 8) 龍野国弘, 長谷川美奈子, 河野 緑, 保科定頼, 松永貞一, 町田勝彦, ほか。コレステロール転送蛋白の遺伝子頻度の出現頻度について。成医会。東京。11月。
- 9) 後藤はるみ(病体生理研), 満川博美(箱崎診療所), 須藤加代子, 真柄直郎, 前川真人(国立がんセンター)。血清コリンエステラーゼ活性が殆ど見いだされなかった症例に見いだされた遺伝子変異。第45回日本電気泳動学会春季大会。東京。6月。[生物物理化学 1995; 39: 80]
- 10) 須藤加代子, 真柄直郎, 前川真人(国立がんセンター), 菅野剛史(浜松医大)。薬理遺伝病(血清コリンエステラーゼ変異)における遺伝子診断の試み。遺伝子診療研究会第2回学術集会。京都。8月。
- 11) 久保敬信, 堂満憲一, 村崎義紀, 須藤加代子, 秋月摂子, 真柄直郎, ほか。ヒト血清コリンエステラーゼ低活性症例の評価。第42回日本臨床病理学会総会。宇都宮。11月。[臨床病理 1995; 43(補冊): 70]
- 12) 秋月摂子, 須藤加代子, 真柄直郎, 堂満憲一, 村崎義紀。アルコール負荷細胞性免疫の変動について。第78回成医会第三支部例会。狛江。12月。[慈恵医大誌 1996; 111: 249-50]
- 13) 佐伯明子, 大坪寛子, 西脇嘉一, 増岡秀一, 海渡 健, 小林正之, ほか。(ワークショップ)造血器疾患における真菌感染症の実態-剖検例での検討と検出真菌の変遷について-。第37回日本臨床血液学会総会。京都。10月。[臨床血液 1995; 36: 964]
- 14) 小林正之, 片山俊夫, 西脇嘉一, 関田 徹, 海渡 健, 増岡秀一, ほか。各種血液疾患における凝固第 XIII 因子活性。第37回日本臨床血液学会総会。京都。10月。[臨床血液 1995; 36: 1132]
- 15) 鈴木恒夫, 関 誠, 今西昭雄, 大山典明, 小林正之。肺循環障害における肺血流波形の臨床的意義に関する検討。第42回日本臨床病理学会総会。宇都宮。11月。[臨床病理 1995; 43(補冊): 272]
- 16) Kobayashi M, Aoki H (JFA), Ikeda S (JFA), Katsumata T (JFA), Kohno T, O'Hata N, et al. Problems for the health of high-school soccer players in the summer tournaments: Comparison of laboratory data of the players in summer and winter. First Asian Congress on Science and Football. Tokyo. Nov.
- 17) 町田勝彦。(シンポジウム)検査の Quick Return Service に向けて-遺伝子診断の適応と臨床への還元-[感染症について]。第5回日本臨床病理学会特別

会。名古屋。4月。

- 18) 河野 緑, 桜井 進, 町田勝彦。黄色ブドウ球菌表皮剥奪毒素ならびに毒素遺伝子の簡易迅速検出法。第42回日本臨床病理学会総会。宇都宮。11月。[臨床病理 1995; 43(補冊): 26]
- 19) 保科定頼, 河野 緑, 北原慎太郎, 町田勝彦。*Helicobacter pylori* ホスホリパーゼ C-DNA 検出と上部消化器癌との関係について。第42回日本臨床病理学会総会。宇都宮。11月。[臨床病理 1995; 43(補冊): 29]
- 20) 三好美英子, 町田勝彦, 藤田清貴\*, 鈴木徳和\*, 田口睦子(\*花園病院・研究検査部), 橋本信也, 櫻林郁之介(自治医大・大宮医療センター検査部)。還元アルキル化後でも RF 活性を示す IgA- $\kappa$  型 M 蛋白血症の1例。第42回日本臨床病理学会総会。宇都宮。11月。[臨床病理 1995; 43(補冊): 92]

#### IV. 著 書

- 1) 須藤加代子。遺伝子に関する基礎知識, アプローチの仕方, ARMS, PCR 直接法, シークエンス解析システムの利用。日本臨床化学会関東支部遺伝子分科会編 遺伝子操作技術マニュアル。東京: 医学書院, 1995: 2-6, 34-5, 221-3, 264-8。
- 2) 吉田真弓, 小林正之。血液疾患。上田 泰, 航空医学研究センター編。臨床航空医学。東京: 鳳鳴堂書店, 1995: 132-7。
- 3) 町田勝彦。内分泌の運動生理とトレーニング効果。黒田善雄, 小野三嗣監修: 福田一藏, 岡本 登, 南谷和利, 井形高明編。スポーツ医学マニュアル。東京都: 診断と治療社, 1995; 159-74。
- 4) 町田勝彦, 小林正之。セフェム系抗生物質とジスルフィラム様(アンタビユース)作用。松田重三編。この薬のこの副作用。東京: 医歯薬出版, 1996; 166-9。

#### V. その他

- 1) 松永貞一。ヒノキチオール。朝日新聞(西武本社版)朝刊 1995; 6。
- 2) 松永貞一, 笹本和広, 斉藤和恵。小児気管支ぜん息の運動療法に関する研究-登山の効果-に関する研究: 大気汚染による健康影響に関する総合的成果集。東京: 公害健康被害補償予防協会, 1995; 57-64。
- 3) 松永貞一, 笹本和広, 斉藤和恵。小児気管支ぜん息の運動療法に関する研究-登山の効果-に関する研究。助成事業の効果的推進・発展に関する研究報告書 西牟田研究班 1994 年度公害健康被害補償予防協会委託業務報告書。東京: 公害健康被害補償予防協会 1995: 293-5。
- 4) 松永貞一, 笹本和広, 野中善治, 鈴木政登, 瀬尾威久, 斉藤和恵, ほか。小児気管支ぜん息の運動療法に関する研究-登山の効果-。公害健康被害補償予防協会

依託業務報告書 助成事業の効果的推進，発展に関する研究報告書。東京：公害健康被害補償予防協会，1995；223-279.

5) 町田勝彦. 血清学的検査. 東京都立衛生研究所編. 第13回東京都衛生検査所精度管理事業報告書. 東京：東京都衛生局医療計画部，1995；232-47.

6) 町田勝彦. (翻訳) 微生物学—血液と骨髓—. Howanitz J.H., Howanitz P.J. 編. 河野均也監修. Laboratory Medicine 臨床検査の選択と解釈. 東京：医歯薬出版，1995；651-68.

# 臨床医学

## 内科学講座第1

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：永森 静志	消化器病学（肝，肝細胞培養）
助教授：法橋 建 (医療保険指導室に出自)	神経内科学
講師：伊坪真理子	消化器病学（肝）
講師：山内 真義	消化器病学（肝）
講師：相沢 良夫	消化器病学（肝）
講師：清水 能一	消化器病学（肝）
講師：蓮村 哲	消化器病学（肝）
講師：高木 一郎	消化器病学（胆）

### 研究概要

#### I. 消化管

1. PCR法による *Helicobacter pylori* (HP) の定量化を行い、HP菌数は胃潰瘍より十二指腸潰瘍において多く、潰瘍の病期では有意差がなかった。また、胃炎ではびらん性胃炎と萎縮性胃炎に菌数が多く、炎症細胞浸潤の強い粘膜、萎縮及び腸上皮化生の軽度の粘膜が多かった。胃癌の組織型による菌数の違いはみられなかった。

2. 内視鏡的 *Helicobacter pylori* (HP) 検出法とウレアブレステスト（尿素呼吸試験）との相関性に関して検討を行った。その結果ウレアブレステストは感度、特異性に優れ、非侵襲的であり、HP感染の診断及びその除菌療法の効果判定において有用であった。

3. 24時間ホルター胃電図の臨床応用を行い、糖尿病性胃麻痺患者の病態を検討した。胃運動機能に相関性を認めると言われている3cpmの頻度は健常群に比し、自律神経障害を有する糖尿病患者群では有意に低下を認めた。

4. 大腸sm癌におけるp53, APC, MCC, DCC癌抑制遺伝子の欠失とp53蛋白の過剰発現を検討した。NPG-Caは小病変であるにもかかわらずp53蛋白の過剰発現、DCC遺伝子の欠失、いずれかの欠失の蓄積は多い傾向がみられ、NPG-Caは浸潤、転移しやすい傾向にあった。

#### II. 肝臓

##### 1. 肝細胞生物学および肝細胞障害機序

肝虚血、再灌流肝障害では、肝内で産生されるIL-8が好中球を局所に誘導、集積し、肝障害を惹起していることが示された。また接着因子であるICAM-1の可溶型は細胞間接着阻害活性を有し、炎症を制御している可能性が示された。

Integrinの結合domainであるRGD (arginine-glycine-asparagine)の投与により、予想に反してcollagenase活性の低下により四塩化炭素による肝繊維化が増強したことを明らかにした。

##### 2. 肝免疫

C型慢性肝炎(CH-C)では血中C3d結合性免疫複合体(C3d-CIC)が増加するが、C1q結合性免疫複合体(C1q-CIC)は必ずしも増加していない。血中C3d-CICの増加はB型慢性肝炎(CH-B)ではみられず、CH-Cに特異的な現象と考えられた。CH-C患者のIFN使用例のうち、ウイルス量、ウイルスゲノタイプに関係なく、血中IL1-raの上昇する例ではIFN有効例は少なく、CH-CのIFN治療効果はウイルス量やウイルスの遺伝子型のみならず宿主の免疫反応によって影響される。

##### 3. ウイルス性肝炎

e抗原陰性HBVキャリアーのC領域、pre C領域及びcore promoter領域のシーケンスを解析した結果、e抗原陰性例のほとんどはpre C領域の1896番目の塩基がG-Aに変異しストップコドンが形成され、e抗原が産生されない変異株に置換されていたが、一部の症例ではcore promoter領域の変異によりe抗原の産生が障害されていることが示された。

静岡県興津地域に流行したgenotype 1bによるC型急性肝炎の15年後の慢性化率は50%を越えているが、組織学的に検討できた症例で肝硬変まで進展した症例のないことを明らかにした。

IFN投与前に著効例の予測には、血清線維化マーカーのうち、IV型コラーゲン(6ng/ml以下)とヒアルロン酸濃度(60mg/ml以下)が有用であり、更に著効例では、投与終了後1年で線維化マーカーは正常化するが、肝線維化は改善せず、正確にはfibrogenesisが低下し、数年後には形態的な線維化の改善につながる事が明らかになった。

IFN投与による血小板減少は、骨髄抑制ではなく、血小板接着因子GMP140の発現が増強し、網内

系にトラップされることによることを明らかにし、抗 GMP140 作用の薬物投与により、血小板減少を起こすことなく IFN 治療が行える可能性が示唆された。

#### 4. アルコール性肝障害

大酒家になりやすい遺伝的背景として、ADH2<sup>1</sup>, ALDH2<sup>1</sup>, allele が重要であるが、肝硬変へ進展する遺伝的背景としては、ADH2<sup>2</sup>, ALDH2<sup>2</sup>, P459 II E1 遺伝子多型が重要であることを多変量解析により明らかにした。更にアルコール性臓器障害では、肝硬変、慢性膵炎、高尿酸が ADH2<sup>2</sup>, ミオパチーと脳萎縮が ADH2<sup>1</sup>, allele が genetic risk factor であることを報告した。

アルコールによる高  $\gamma$ -GTP 血症の遺伝的研究において、mRNA を RT-PCR で検討し、肝における III 型  $\gamma$ -GTP 遺伝子の発現が増強していることを報告した。

アルコール性肝障害の中でも、アルコール性肝炎における血清 TNF- $\alpha$ , ICAM-1, TNF レセプター濃度が著しい高値をとり、診断と発症機序の解明にこれらサイトカイン関連検査は有用であることが示唆された。

#### 5. 肝癌

肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法の有用性は認識されているが、vascularity が豊富であれば細小肝癌にも有効性を発揮することを明らかにした。更に本来禁忌とされる門脈本幹ないし一次分枝の腫瘍塞栓症例にも、腫瘍塞栓の栄養動脈への本療法は安全かつ有効であることを示した。一方、多数例を重ねるうちに、稀な偶発症も経験するようになり、注入物質の hepatic calciform artery への逆流による上腹部皮下組織壊死例や、peribiliary plexus への注入によると考えられる biloma 例を報告し、その対策を論じた。

インターフェロン (IFN) 治療をした C 型慢性肝炎 526 例と投与をせずに経過観察した 250 例について平均約 2 年間の肝癌合併率は、IFN の投与例では有意に低率であり、特に IFN 無効例における肝癌合併率も有意に低下することを明らかにした。

血清  $\alpha$ -fucosidase 活性が尿中遊離 L-fucose 濃度と相関して増加し、肝癌の診断に有用であることを明らかにした。更に血清糖蛋白の糖鎖含有 fucose 濃度が、尿中 fucose 濃度と正の相関を認め、尿中 L-fucose 濃度は血清糖蛋白糖鎖のフコシル化を間接的に反映していることを明らかにした。

#### 6. 肝血行異常

D-gal 投与の急性肝不全モデルでは NO の前駆

体である L-arginine (L-Arg) 大量投与によりプロトロンビン時間、肝組織血流の改善を認め、肝組織血流量が維持され肝細胞障害を抑制するものと考えた。

門脈圧亢進症の治療、主に胃・食道静脈瘤対策には  $\beta$ -blocker 単独長期投与及び末期的食道静脈瘤硬化療法・静脈瘤結紮術後の  $\beta$ -blocker 投与のいずれにおいても、静脈瘤の再発期間を延長することが出来、肝障害を悪化させることがなく、有効な治療法であることが確かめられた。

### III. 胆嚢・胆管

画像診断上、胆泥の形状を充満型、鏡面型、塊状型、小胆石類似型の 4 型に分類した結果、充満型胆泥には胆嚢癌と、鏡面型や小胆石類似型胆泥には小胆石と鑑別が困難な症例があった。また胆泥症例の過半数に胆石の合併を認め、その他の合併症としては慢性肝疾患、胆膵悪性疾患、胃切除後などが多く、胆汁のうっ滞が胆泥の一成因と考えられた。更に、超音波で確認された胆泥の約半数が CT で検出されなかったこと、経口胆道造影施行例の 72% に胆嚢が造影され、胆泥の消失率が UDCA 投与例と非投与例で各々約 78% と 25% と有意に差を認めたことより、胆泥にはコレステロール成分が多く含むと考えられた。

### IV. 膵臓

アルコール性慢性膵炎の発症と進展には、食餌脂肪、特に植物性脂肪が進展因子になることを明らかにした。また膵繊維化には III 型と IV 型コラーゲンが主体であることも明らかにした。

### V. 神経

起立性低血圧を示す神経疾患について、経時的自動血圧測定を行い、治療薬の選択と効果について検討している。

慢性期脳卒中症例の血圧日内変動を解析し、午前中・午後の活動時、夕食～就眠前、就眠中の血圧パターンを検討し、それぞれの血圧変動様式にそくした降圧剤の投与の工夫を行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

#### 1. 消化管に関する研究

- 1) 桜井隆弘, 鳥居 明, 田中文彦, 浅川 博, 松岡美佳, 根岸道子, ほか, バリウム粒子を用いた胃排出機能

- 検査法の開発：その基礎的検討と薬剤の胃排出機能に及ぼす影響。日消病会誌 1996；93：75-82.
- 2) 桜井隆弘。バリウム粒子を用いた胃排出機能検査法の開発—その基礎的検討と臨床的有用性—。慈恵医大誌 1996；111：389-403.
2. 肝臓に関する研究
- 1) 山内眞義，中島尚登，水原裕治，戸田剛太郎。C型慢性肝炎に対するインターフェロン投与方法の比較検討。日本臨床 1995；53(増刊号 分子肝炎ウイルス病学—基礎・臨床—予防—上巻：C型肝炎ウイルス編)：991-6.
- 2) 清水能一，銭谷幹男，新 智文，国安祐史，島田紀朋，蔵本 暁，ほか。肝線維化と肝表面像。消化器内視鏡 1995；7：1201-1207.
- 3) 高橋宏樹，蔵本 暁，原 正樹，相澤 良夫，銭谷幹男，戸田剛太郎，ほか。自己免疫性肝炎における肝内浸潤T細胞クローナリティーの解析とその臨床的意義。日臨免疫会誌 1995；18：707-12.
- 4) 原 正樹，銭谷幹男，相澤良夫，大川康彦，高橋宏樹，戸田剛太郎，ほか。ウイルス性慢性肝炎におけるClqおよびC3d結合血中免疫複合体の検討。肝臓 1995；36：392-3.
- 5) 穂苅厚史，江角浩安(国立がんセンター研究所支所)，銭谷幹男，戸田剛太郎。ヒト誘導型一酸化窒素合成酵素(NOS) cDNAのクローニング並びに肝組織における発現。日臨代謝会記録 1995；32：64-5.
- 6) 駒場正雄，宮川佳也，浅川 博，鴨下宏海，稲玉英輔，空閑和人，ほか。内視鏡で切除しえた十二指腸巨大出血性 Brunner 腺過形成の1例。Prog Dig Endosc 1995；47：186-7.
- 7) 奥秋 靖，深田弘幸，高橋宏樹，相澤良夫，銭谷幹男，戸田剛太郎，ほか。阻血再灌流誘導肝障害に対する(E)-3-[2-(5,6-Dimethoxyl-3-methyl-1,4-benzoquinonyl)]-2-nonyl propenoic acidの効果。医学と薬学 1995；34：703-9.
- 8) 前澤良彦，山内眞義，瀬嵐康之，武田邦彦，水原裕治，戸田剛太郎，ほか。アルコール依存症における脳萎縮とアルコール脱水素酵素遺伝子多型。アルコールと医学生物学 1995；15：52-5.
- 9) 前澤良彦，山内眞義，西川文則，瀬嵐康之，木村和夫\*，戸田剛太郎(\* 東芝機械健康管理室)。原発性肝細胞癌における尿中 Fucose 濃度と血清  $\alpha$ -Fucosidase 活性の意義。日臨代謝会記録 1995；32：72-3.
- 10) 佐藤俊哉，山内眞義，水原裕治，西川文則，平川淳一，中島尚登，ほか。アルコール性肝および隣線維化における食餌脂肪の質的差異の影響。アルコールと医学生物学 1995；15：141-5.
- 11) 深田弘幸。慢性肝疾患における肝類洞内皮細胞上 thrombomodulin の発現。慈恵医大誌 1995；110：975-88.
- 12) 島田青佳，山内眞義，水原裕治，瀬嵐 康之，高橋 暁，佐藤俊哉，ほか。アルコール性肝炎における血清可溶性 TNF リセプター濃度の意義。日臨代謝会記録 1995；32：128-9.
- 13) 川嶋 治，山内眞義，前澤良彦，平川淳一，戸田剛太郎。胃アルコール脱水素酵素の遺伝的多型と First pass ethanol metabolism。アルコールと医学生物学 1995；15：66-70.
- 14) 仲田浄治郎，深谷憲一，松浦知和，蓮村 哲，永森静志，渡邊禮次郎，ほか。培養ヒト褐色細胞腫の微細形態と機能の研究。Jpn J Clin Electron Microsc 1995；28：77-82.
- 15) Han K-K\*, Hashimoto N (Tokyo Teishin Hosp.), Ikeda Y (Tokyo Kosei-Nenkin Hosp.), Shiratori Y\*, Kato H\*, Toda G, et al (\* Fac. of Med., Univ. of Tokyo). Occurrence of antibody against rat hepatic sinusoidal endothelial cells in sera of patients with autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 1995；40：1213-20.
- 16) Han K-K\*, Hashimoto N (Tokyo Teishin Hosp.), Ikeda Y (Tokyo Kosei-Nenkin Hosp.), Mitsui H\*, Toda G, Yamada H\*, et al (\* Fac. of Med., Univ. of Tokyo). Protection from D-galactosamine-induced liver injury by orally active novel peptide leukotriene receptor antagonist, ONO-1078. Int Hepatol Commun 1995；4：102-8.
- 17) Ikeda Y (Tokyo Kosei-Nenkin Hosp.), Toda G, Han K-K\*, Hashimoto N (Tokyo Teishin Hosp.), Yamada H\*, Aotsuka S\* (\* Fac. of Med., Univ. of Tokyo). Cross-reactivity of anti-sulfatide antibody with sulfated glycosaminoglycans and DNA in sera from patients with autoimmune hepatitis. Int Hepatol Commun 1996；4：245-54.
- 18) Zeniya M, Fukata H, Toda G. Thrombomodulin expression of sinusoidal endothelial cells in chronic viral hepatitis. J Gastro Hepatol 1995；10：s77-s80.
- 19) Murakami K\*, Abe T\*, Matsuura T, Nagamori S, Abe K\*, Kyogoku M\*, et al (\* Tohoku Univ. Sch. Med.). Establishment of a new human cell line, LI90, exhibiting characteristics of hepatic Ito (fat-storing) cells. Lab Invest 1995；72：731-9.
- 20) Yamauchi M, Maezawa Y, Toda G, Suzuki H, Sakurai S. Association of a restriction fragment length polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with Japanese alcoholic liver cirrhosis. J Hepatol 1995；23：519-23.
- 21) Yamauchi M, Maezawa Y, Mizuhara Y, Ohata

- M, Hirakawa J, Nakajima H, et al. Polymorphism in alcohol metabolizing enzyme genes and alcoholic cirrhosis in Japanese patients: A multivariate analysis. *Hepatology* 1995; 22: 1136-42.
- 22) Sujino H, Kawada M, Niiya M, Matsuura T, Hasumura S, Nagamori S, et al. The ultrastructures of cultured hepatic endothelial cells revealed by the plasma polymerization replica method. *Cells of the Hepatic Sinusoid* 1995; 5: 278-80.
- 23) Nakajima H, Fujisawa K (Jpn Red Cross Tokyo Metrop. Blood Cent.), Kamiya M, Hoshi Y, Maezawa Y, Nishikawa F, et al. Association between HLA haplotype and anti-HBs antibody response to hepatitis B vaccines. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 289-97.
- 24) Breen JJ\*, Matsuura T, Ross AC\*\*, Gurr JA\* (\*Temple Univ. Sch. Med., \*\*Med. Coll. of Pennsylvania). Regulation of thyroid-stimulating hormone-subunit and growth hormone messenger ribonucleic acid levels in the rat: Effect in vitamin A status. *Endocrinology* 1995; 136: 543-9.
- 25) Karasawa T, Aizawa Y, Zeniya M, Kuramoto A, Shirasawa T (Tokyo Metropo. Inst. of Gerontol.), Toda G. Genetic heterogeneity in the precore region of hepatitis B virus in hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B patients: Spontaneous seroconversion and interferon-induced seroconversion. *J Med Virol* 1995; 45: 373-80.
- 26) Maezawa Y, Yamauchi M, Toda G, Suzuki H, Sakurai S. Alcohol-metabolizing enzyme polymorphisms and alcoholism in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 951-4.
- 27) Kawashima O, Yamauchi M, Maezawa Y, Toda G. Effects of cimetidine on blood ethanol levels after alcohol ingestion and genetic polymorphisms of  $\sigma$ -alcohol dehydrogenase in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 36A-39A.

## II. 総説

- 1) 戸田剛太郎, <臨床医学の展望>肝臓病学. *日医新報* 1996; 3752: 3-13.
- 2) 銭谷幹男, 類洞壁細胞の分泌するサイトカインと肝の病態. *BIO Clinica* 1996; 1: 109-13.
- 3) 山内眞義, 前澤良彦, 川嶋 治, 戸田剛太郎, アルコール性肝障害の発症機序遺伝的要因. *臨消内科* 1995; 10: 1263-1270.
- 4) 相澤良夫, 戸田剛太郎. UDCA 療法の臨床. *肝胆膵* 1995; 31: 977-83.

- 5) 高木一郎, 柴本由香, 戸田剛太郎. 肝・胆道系症候群—合流部結石. *日本臨床* 1996; 別冊領域別症候群シリーズ 9 (肝・胆道系症候群肝外胆道編): 397-9.
- 6) 中島尚登, 戸田剛太郎. 代謝性肝疾患. *医学と薬学* 1995; 34: 240-6.
- 7) 戸島恭一郎, 戸田剛太郎, 本間 定. 肥満症 XII. 肥満にみられる各種病態と合併症肝障害. *日本臨床* 1995; 53 (特別号): 354-358.
- 8) 石川智久, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎の病理組織像. *病理と臨床* 1995; 13: 1241-50.
- 9) 唐沢達信, 戸田剛太郎. B型肝炎ウイルスの分子生物学; Mutant HBV の分子生物学と病態関連; Pre-C, C 領域遺伝子の変異. *日本臨床* 1995; 53 (増刊号分子肝炎ウイルス病学—基礎・臨床—予防—下巻: A, B, D, E 型肝炎ウイルス編: 52-7.
- 10) 奥秋 靖, 戸田剛太郎. 肝内胆汁うっ滞症; 原発性胆汁性肝硬変(PBC). *日本臨床* 1995; 別冊領域別症候群シリーズ 7: 560-4.

## III. 学会発表

- 1) 生方博子, 鳥居 明, 中林知子, 根岸道子, 有泉雅博, 戸田剛太郎, ほか. 内視鏡的 H.pylori 検出法とウレアプレステストとの相関性に関する検討. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.
- 2) 小井戸薫雄, 下田忠和 (国立がんセンター中央病院臨床検査部), 池上雅博, 浅川 博, 鳥居 明, 戸田剛太郎. 大腸 sm 癌における p53, APC, MCC, DCC 癌抑制遺伝子の欠失と p53 蛋白の過剰発現. 第 37 回日本消化器病学会大会. 名古屋. 11 月.
- 3) 浅川 博, 小井戸薫雄, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 池上雅博, 下田忠和 (国立がんセンター中央病院臨床検査部), 同時大腸多発癌における p53 遺伝子変異ならびに DNA ミスマッチ修復異常の検討. 第 37 回日本消化器病学会大会. 名古屋. 11 月.
- 4) 山内眞義, 前澤良彦, 瀬嵐康之, 坂本和彦, 高木 優, 川嶋 治, ほか. (Plenary session) アルコール脱水素酵素遺伝子多型とアルコール性多臓器障害発症との関連性について. 第 92 回日本内科学会総会. 名古屋. 4 月.
- 5) 穂苅厚史, 江角浩安 (国立ガンセンター支所), 銭谷幹男, 戸田剛太郎. ヒト誘導型一酸化窒素合成酵素 (NOS) cDNA のクローニング並びに肝組織における発現. 第 32 回日本臨床代謝学会. 大阪. 4 月. (日本臨床代謝学会記録 1995; 32: 64-5)
- 6) 山内眞義, 前澤良彦, 瀬嵐康之, 川嶋 治, 武田邦彦, 水原裕治, ほか. (Clinical Research Forum) アルコール脱水素酵素遺伝子多型とアルコール性多臓器障害発症との関連性について. 第 31 回日本肝臓学会総会. 福岡. 7 月.



- 7) 川田雅昭, 清水恵一郎(安部医院), 松浦知和, 筋野甫, 新谷 稔, 永森静志, ほか. ラジアルフロー型バイオリアクターを用いた人工肝システムでのヒト由来肝細胞の高機能発現と形態の培養環境評価—単層培養との比較による—. 第31回日本肝臓学会総会, 福岡, 7月.
- 8) 蔵本 暁, 唐沢達信, 高橋宏樹, 相澤良夫, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, ほか. 自己免疫性肝炎(AIH)における肝内浸潤T細胞レセプター $\beta$ 鎖CDR3領域の遺伝子解析. 第31回日本肝臓学会. 福岡, 7月.
- 9) 坂本和彦, 山内真義, 前澤良彦, 瀬嵐康之, 高木 優, 川嶋 治, ほか. アルコール性肝障害における $\gamma$ -glutamyl transpeptidase 遺伝子型について. 第31回日本肝臓学会総会, 福岡, 7月.
- 10) 唐沢達信, 戸田剛太郎. B型慢性肝炎患の病態とHBV-DNA pre-C/Core およびCore promoter領域の変異の関連性. 第37回日本消化器病学会大会. 名古屋, 11月.
- 11) 川嶋 治, 前澤良彦, 瀬嵐康之, 武田邦彦, 高木 優, 坂本和彦, ほか. 胃粘膜アルコール脱水素酵素( $\sigma$ ADH)の遺伝的多型とFirst-pass ethanol metabolism. 第37回日本消化器病学会大会, 名古屋, 11月.
- 12) 山本恭子, 渡辺 毅, 柴本由香, 高木一郎, 日原雅文, 柴田耕司, ほか. 年代的に見た胆嚢胆石に対する各種治療法の選択. 第31回日本胆道学会総会, 横浜, 5月.
- 13) Itsubo M, Toda G. Immunohistochemical study on expression of P-glycoprotein and mutant p53 protein in hepatocellular carcinoma. Forty-sixth American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Chicago. Nov.
- 14) Watanabe F, Reuben A. Ntcp is a candidate for the carrier that mediates bile acid transport in rat liver microsome. Forty-sixth American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Chicago. Nov.
- 15) Ohata M, Lin H\*, Tsukamoto H\* (\* Univ. Southern California). RT-PCR demonstration of retinoid X receptor mRNA expression in rat Ito cells. Forty-sixth American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Chicago. Nov.
- 16) Maezawa Y, Yamauchi M, Satoh S, Mizuhara Y, Nakajima H, Toda G. Genetic polymorphism of the rat liver aldehyde dehydrogenase and the severity of experimental alcohol-induced liver damage. Forty-sixth American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Chicago. Nov.
- 17) Kawashima O, Yamauchi M, Maezawa Y, Toda G. Effects of cimetidine on blood ethanol levels after alcohol ingestion and genetic polymorphisms of  $\sigma$ -alcohol dehydrogenase in Japan. Forty-sixth American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Chicago. Nov.
- 18) Kawabe T, Tsuno S, Ishikawa T, Atarashi T, Kuramoto A, Toda G, et al. Immunohistochemical study of CD5 positive B cells in portal lymphocytic aggregation of chronic hepatitis C. Falk Symposium No.87, X International Congress of Liver Diseases. Basel. Nov.
- 19) Kuga K, Tanaka S, Komaba M, Kamoshita H, Uematsu M, Toda G, et al. Clinical effect of  $\beta$ -blockers on portal hypertension. Forty-sixth International Association for the Study of the Liver (IASL). Capetown. Feb.
- 20) Kuramoto A, Aizawa Y, Takahashi H, Karasawa T, Zeniya M, Toda G, et al. Sequence analysis of T-cell receptor (TCR) V beta chain CDR3 region in autoimmune hepatitis. Forty-sixth International Association for the Study of the Liver (IASL). Capetown. Feb.

#### IV. 著 書

- 1) Zeniya M, Kuramoto A, Takahashi H, Aizawa Y, Toda G. The present status of autoimmune hepatitis and its heterogeneity. In: Yamanaka M, Okabe K, Toda G, Zeniya M, Takikawa H, Suemori S, eds. Progress in hepatology: cellular and molecular biology, Vol.1. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1995: 101-18.
- 2) Yamauchi M, Maezawa Y, Ohata M, Nakajima H, Ichikawa M (Tokyo Medical Center of Alcohol Related Disability) and Toda G. Risk factors for development of alcohol liver cirrhosis. In: Yamanaka M, Okabe K, Toda G, Zeniya M, Takikawa H, Suemori S, eds. Progress in Hepatology: Cellular and Molecular Biology, Vol.1. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1995: 119-31.
- 3) 戸田剛太郎. 肝硬変, 肝細胞癌の病因と疫学. 戸田剛太郎編. 肝硬変・肝臓の臨床. 大阪: 永井書店, 1995: 1-42.
- 4) 銭谷幹男, 戸田剛太郎, III. 肝臓11. 肝と免疫, 岡博, 三輪 剛, 出月康夫, 大藤正雄, 戸田剛太郎編. Annual Review 消化器1995. 東京: 中外医学社, 1995: 208-14.
- 5) 山内真義, 前澤良彦, 戸田剛太郎. アルコール性肝障害の risk factor. 岡 博, 三輪 剛, 出月康夫, 大

藤正雄, 戸田剛太郎編. Annual Review 消化器 1995.  
東京: 中外医学社, 1995: 39-44.

## 内科学講座第2

### V. その他

- 1) 加藤慎一, 鳥居 明, 美田敏宏, 中林知子, 小井戸薫雄, 桜井隆弘, ほか. 粘膜内癌を併存した大腸脂肪腫の1例. Gastroenterological Endoscopy 1995; 37: 792-99.
- 2) 小池和彦, 伊坪真理子, 原 正樹, 榎本康之, 奥田丈二, 穂苅厚史, ほか. 肝細胞癌に対するchemolipiodolization後に上腹部皮下組織が壊死に陥った1例. 肝臓 1996; 37: 36-41.
- 3) 島田紀朋, 伊坪真理子, 河辺朋信, 高橋宏樹, 奥田丈二, 小池和彦, ほか. 門脈瘤を介した無症候性肝静脈短絡の1例. 肝臓 1995; 36: 230-4.
- 4) 和泉元喜, 鳥居 明, 木村 薫, 生方博子, 有泉雅博, 戸田剛太郎, ほか. 著明な低蛋白血症をきたした原因不明の食道, 十二指腸, 大腸潰瘍の1例. Prog Dig Endos 1995; 47: 168-9.
- 5) Kuga K, Hasumura S, Nagamori S, Toda G and Kitahara K. Intraocular hemorrhage developing during interferon therapy. Internal Medicine 1996; 35: 15-8.

教授: 酒井 紀	腎臓病学
教授: 川口良人	腎臓病学, 電解質代謝
教授: 酒井聡一	腎臓病学
教授: 北島武之	腎臓病学
助教授: 橋本隆男	高血圧, 腎臓病学
助教授: 小林正之 (兼任)	血液学, 検査医学
助教授: 柴 孝也 (医療保険指導室に出自)	感染症, 化学療法
講師: 柴崎敏昭 (兼任)	腎臓病学, 検査医学
講師: 豊原敬三 (兼任)	神経内科学
講師: 細谷龍男	尿酸代謝, 腎臓病学
講師: 本田英比古	神経内科学
講師: 川村哲也	腎臓病学
講師: 大野岩男	腎臓病学
講師: 太田 眞	循環器学
講師: 東條克能	内分泌学
講師: 重松 隆	腎臓病学

### 研究概要

#### I. 腎臓病学に関する研究

IgA腎症に関する研究: (1) ACE阻害薬が有効な本症例の特徴を明らかにするため, ACE阻害薬投与中の1日尿蛋白排泄量(UP)と1日尿中Na排泄量(UNa)との相関性をUpがUNaと正の相関を示す症例(SD)と, UpがUNaと相関しない症例(SI)の2群に大別して検討した。ACE阻害薬の投与により両群とも同程度の降圧を示したが, 抗蛋白尿効果はSI群に比しSD群でより強く, また, ACE阻害薬投与前のUpは, SI群では細胞性半月体の形成率と相関したが, SD群では腎内アンジオテンシンIIが関与し, ACE阻害薬による腎保護作用はSD群においてより期待できる可能性を示唆した。(2) 本症の進展・増悪因子を解明するため, 40例を対象に, マクロファージ, 単球走化性因子(MCP-1, M-CSF)および形質転換のマーカー(SMA)の糸球体内発現を解析した。メサンギウム細胞より産生されるMCP-1およびM-CSFはマクロファージの糸球体内への動員, 分化・生着を促進。メサンギウム領域内へ浸潤したマクロファージはメサンギウム細胞の形質転換を促し, 基質の産生を亢進させること。また, 本症に対するステロイド療法は, 糸球体の急性期病変の改善, 特に糸球体内へのマクロファージの

動員を抑制することを明らかにした。

糸球体内皮細胞に関する研究：糸球体高血圧や糸球体肥大に伴って生じる末梢係蹄壁の進展ならびに糸球体局所のレニン-アンジオテンシン (R-A) 系の活性化が糸球体障害因子の一つと考え、糸球体内皮細胞 (GEN) に対する直接的静的進展刺激が局所 R-A 系の重要な律速酵素である ACE の発現におよぼす影響を検討、メサングウム細胞に対する効果と比較した。GEN では、進展率依存性に ACE mRNA の発現が増強したのに対し、メサングウム細胞では進展時、非進展時ともその発現は全く認められなかったことから、GEN への進展刺激は ACE の発現増強を介して糸球体内 R-A 系の活性化に寄与している可能性を示唆した。

NSAIDs における腎障害機序の解析：代表的 NSAIDs であるメフェナム酸、インドメサシン、クリノリールを PtK1 培養細胞に添加して、chemiluminescence で細胞内 ATP を測定した。その結果、上記の順で腎障害性がみられた。クリノリールは腎障害性がほとんどないと考えられたが、PtK1 細胞からの抽出では活性物であるクリノリール sulfide が検出、腎内でのクリノリール濃度が上昇すると、その活性体が誘導され、細胞障害が惹起されることを確認した。

CAPD 症例の継続期間の研究：CAPD 療法導入には Positive Selection の有効性と正当性が確認されたが、10 年以上の継続は未だ確立したものでなくその限界を明らかにした。糖尿病症例は腎炎由来の腎不全に比べて、その継続は生命予後も含めて困難であること。CAPD 療法に伴う脂質代謝異常は、日常診療の管理を十分に行うことにより合併しないことを明らかにした。継続を困難とする硬化性腹膜炎の原因として、腹膜中皮細胞の変化はブドウ糖の腹膜曝露による AGE の生成が関与することを明らかにした。

維持透析合併症の研究：(1) 骨・Ca 代謝異常では CAPD 症例に低回転骨病変が多いことを明らかにし、現行の透析液 Ca 濃度に原因があり、Ca 濃度を低下させることにより改善させることを示した。(2) 二次性副甲状腺機能亢進症の発生は維持透析患者での未解決の合併症で、活性型ビタミン D 製剤の使用でも発生率は低下せず、その発症原因として Ca やビタミン D とは独立した高リン血症の関与を明らかにした。また、二次性副甲状腺機能亢進症は保存期腎不全状態で既に発症することから、保存期からの活性ビタミン D 治療の有効性を示した。

腎生理学的な研究：(1) 集合管に存在して生体の

K バランスに重要な K チャネルである RACTK1 が、lumen 側の pH の影響によって発現が制御されていることを明らかにし、生体の K バランス調節に大きなインパクトを与えた。(2) 水チャネルの MIWC と CHIP28 が腹膜に存在することを初めて示し、CAPD 患者の除水能との関連性を示唆した。

## II. 高血圧に関する研究

高血圧の成因における細胞膜電解質輸送異常の関与：(1) vasoactive peptide や、種々薬物による培養血管平滑筋細胞膜の電解質輸送を検討し、エンドセリン (ET-1)、エリスリロポイエチン (EPO)、抗利尿ホルモン (AVP)、ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) などの効果を明らかにした。特に、血管拡張物質である PGI<sub>2</sub> では、高濃度においては血管収縮性に働く可能性のあること、AVP・ET-1 の作用に対して降圧性ペプチドである ANP の作用が相加、拮抗の二面作用を有することを示した。(2) 1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は細胞膜レベルでの Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 輸送に影響を与えずに単独で培養血管平滑筋での細胞内 Ca<sup>2+</sup> を上昇させ、収縮と細胞増殖を惹起することを示唆した。(3) 高血圧を惹起する代表的な薬剤としてのサイクロスポリン A は、血管平滑筋における Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> の輸送系を直接亢進させ、細胞内 Ca<sup>2+</sup>, 細胞内 Na<sup>+</sup> の上昇を介して高血圧の発症に関与していることを示唆した。

## III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

尿酸排泄機序に関する研究：高尿酸血症の発現に関与する腎の尿酸排泄能について、今回、尿量に注目して、尿量と尿酸クリアランス (以下 CUA) の関係を検討した。その結果、高尿酸血症患者の中には尿量に反応する CUA の上昇が悪いという腎性因子を保有した群が存在することが判明。健常対照群の中にもこのような腎性因子を保有している症例が存在し、尿酸の負荷に十分対応できない高尿酸血症の予備群と考えられた。

キサンチン尿症タイプ 1 の遺伝子解析：キサンチン尿症にはキサンチンオキダーゼ、アルデハイドオキダーゼ、サルフィトオキダーゼの欠損など 3 つのタイプがあるが、ヒトのキサンチンオキダーゼの cDNA を決定し、クロモゾームマッピングを行ってきた。その結果、682 番の C が T へ点変異し終止コドンとなっており、3,449 番目の G が C へ点変異し、アルギニンからプロリンとなることが判明。すなわち、タイプ 1 もキサンチン尿症症例では 682 番

目の点変異により終止コドンとなり、活性を持つ酵素蛋白が作られないことを明らかにした。

#### IV. 臨床細菌学に関する研究

MRSA に対する ABK と FMOX との併用効果に関する研究: sub-MIC での増殖抑制効果と殺菌効果は ABK, FMOX とともに、他方の薬剤を前使用することにより増強されることを確認。Corynebacterium nondiphtheriae は  $\beta$ -ラクタム薬に対し高度耐性を示す株がみられ、耐性菌に対しては VCM と  $\beta$ -ラクタム薬の併用が有効であることを示唆した。

抗菌薬と他剤との薬物相互作用による腎障害の防止に関する研究: 尿中酵素には  $\gamma$ -GTP や AAP, NAG などの酵素と低分子量蛋白や尿中排泄動態を検討すれば薬物による尿細管細胞の障害程度のみならず、早期発見とその評価に役立つ成績を得た。

#### V. 神経内科学に関する研究

重症筋無力症における cyclophosphamide (CPM) パルス療法の検討: 重症筋無力症の免疫抑制療法として CPM パルス療法が胸腺摘除術前後の新しい治療法として有効であることを示した。

脳梗塞の血液レオロジー: 穿通枝系梗塞では血液レオロジーの異常があるが、分水嶺梗塞は深部型、表在型ともに皮質枝系梗塞に近似する異常を示した。

#### IV. 臨床血液学に関する研究

再生不良性貧血の病態と長期予後、特に白血病への移行に関する研究: 再不貧の治療法と白血病移行の関連性について検討し、G-CSF, cyclosporine 併用群では 4 年間で 30% 以上に病態変化がみられ、移行時期は 20~30 カ月に集中し、monosomy 7 を呈することが特徴的であるが、異常 clone は検出できなかった。

腎不全患者の好中球機能に関する研究: 腎不全患者好中球での LFAI, MAC1, gp150/95 などの接着分子発現と cytokine による調節を検討し、好中球機能異常の一因に各種 cytokine による接着分子発現調節機構異常が考えられた。

#### VII. 循環器学に関する研究

長期透析患者における循環器合併症: (1) 虚血性心疾患の病態を冠動脈ドプラ法により検討、冠動脈石灰化の程度は冠動脈狭窄に相関せず、透析期間、血清リン、副甲状腺ホルモン (PTH) 値に関係し、また冠動脈予備能が低下していることを明らかにし

た。(2) 透析患者の心筋症類似形態 (非虚血性) は、特発性心筋症と同程度の心筋障害を呈しており、透析患者の予後を左右する重要な合併症であることを示した。

#### VIII. 内分泌学に関する研究

Corticotropin releasing factor (CRF) の ANP・BNP 分泌促進作用機序に関する分子生物学的研究: CRF での血管作動性因子の生理的意義について、ラット新生仔心筋細胞培養系での CRF の添加は用量ならびに時間依存性に ANP・BNP の分泌を促進したが、特異的 CRF 受容体拮抗薬  $\alpha$ -helical CRF9-41 と PKA 阻害薬 H-89 では抑制された。また、CRF は心筋細胞の蛋白合成を増加させた。以上より、CRF は心筋細胞において特異的受容体を介し、cAMP 系の賦活により ANP・BNP の分泌を惹起することを明らかにした。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Nakamura K, Kimura M, Fenton JW<sup>1)</sup>, Anderson TT<sup>1)</sup>, Aviv A<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>New Jersey Medical School). Duality of plasmin effect on cytosolic free calcium in human platelets. *Am J Physiol* 1995; 267: C958-67.
- 2) Yokoo T, Kitamura M. Dual regulation of IL-1 $\beta$ -mediated matrix metalloproteinase-9 expression in mesangial cells by NF- $\kappa$ B and AP-1. *Am J Physiol* 1996; 270: F123-30.
- 3) Kitamura M, Mitarai T<sup>1)</sup>, Nagasawa R<sup>1)</sup>, Maruyama N<sup>2)</sup> (<sup>1)</sup>Saitama Medical Center, <sup>2)</sup>Tokyo Metropolitan Inst. of Gerontology). Differentiated phenotype of glomerular mesangial cells in nodular culture. *Am J Physiol* 1996; 270: F614-22.
- 4) Yokoo T, Kitamura M. Antioxidant PDTC induces stromelysin expression in mesangial cells via a tyrosine kinase-AP-1 pathway. *Am J Physiol* 1996; 270: F806-11.
- 5) Kawaguchi Y, Hasegawa T, Kubo H, Yamamoto H, Nakayama M, Shigematsu T. Current issues of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Artif Org* 1995; 19: 1204-9.
- 6) Kuriyama S, Tomonari H, Sakai O. Effect of cilazapril on hyperdipsia in hemodialyzed patients. *Blood Purif* 1996; 14: 35-41.
- 7) Nakayama M, Hasegawa T, Kubo H, Yamamoto H, Shigematsu T, Sakai O, et al. Low

- Na concentration solution for CAPD. Clin Nephrol 1996; 45: 66-8.
- 8) Tojo K, Ichinose M, Nakayama M, Yamamoto H, Hasegawa T, Sakai O, et al. A new family of Boucher-Neuhauser syndrome: coexistence of holmes type cerebellar atrophy, hypogonadotropic hypogonadism and retinochoroidal degeneration: case reports and review of literature. Endocr J 1995; 42: 367-76.
  - 9) Kitamura M, Suto T<sup>1)</sup>, Yokoo T, Shimizu F<sup>1)</sup>, Fine LG<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>London Medical College). Transforming growth factor- $\beta$ 1 is the predominant paracrine inhibitor of macrophage cytokine synthesis produced by glomerular mesangial cells. J Immunol 1996; 156: 2964-71.
  - 10) Watabe K, Fukuda T, Tanaka J, Honda H, Toyohara K, Sakai O. Spontaneously immortalized adult mouse Schwann cells secrete autocrine and paracrine growth-promoting activities. J Neurosci Res 1995; 41: 279-90.
  - 11) Yoshida H, Mitarai T<sup>1)</sup>, Kawamura T, Kitajima T, Kanai T, Sakai O, et al (<sup>1)</sup>Saitama Medical Center). Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. J Clin Invest 1995; 96: 2162-9.
  - 12) Kitamura M, Burton S<sup>1)</sup>, English J<sup>1)</sup>, Kawachi H<sup>1)</sup>, Fine LG<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>London Medical College). Transfer of a mutated gene encoding active transforming growth factor- $\beta$ I suppresses mitogenesis and IL-1 response in the glomerulus. Kidney Int 1995 48; 1747-57.
  - 13) Saruta K, Matsunaga T, Hoshina S, Machida K. Genetic identification of staphylococcus aureus by polymerase chain reaction using single-base-pair mismatch in 16S ribosomal RNA gene. Microbiol Immunol 1995; 39: 839-44.
  - 14) Sato S, Ohta M, Kawaguchi Y, Okada H, Ono M, Sakai O, et al. Effect of parathyroidectomy on left ventricular mass in patients with hyperparathyroidism. Mineral and Electrolyte Metabol 1995; 21: 67-71.
  - 15) Yokoyama K, Hayashi H<sup>1)</sup>, Hinoshita F<sup>1)</sup>, Yamada A<sup>1)</sup>, Suzuki Y<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Toranomon Hospital), Sakai O, et al. Renal lesion of type Ia glycogen storage disease: the glomerular size and renal localization of apolipoprotein. Nephron 1995; 70: 348-52.
  - 16) Saeki A, Hosoya T, Okabe H, Saji M, Tabe A, Sakai O, et al. Newly discovered familial juvenile gouty nephropathy in Japanese family. Nephron 1995; 70: 359-66.
  - 17) Yokoyama K, Sakai S, Yamaguchi Y, Suzuki Y<sup>1)</sup>, Hinoshita F<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Toranomon Hospital), Sakai O, et al. Complete remission of the nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis achieved with low density lipoprotein adsorption alone. Nephron 1996; 72: 318-20.
  - 18) Wakabayashi Y, Kawaguchi Y, Shigematsu T, Kubo H, Nakano H, Sakai O, et al. Extensive peritoneal calcification as a complication of long-term CAPD. PD Int 1995; 15: 369-71.
  - 19) Hosoya T, Toshima R, Ichida K, Tabe A, Sakai O. Change in renal function with aging among Japanese. Intern Med 1995; 34: 520-7.
  - 20) Shigematsu T, Matsumoto F, Imai T, Sakurai I, Shiba K, Sakai O, et al. Suppressive effects of minocycline on pituitary-thyroid axis in humans. J Infus Chemother 1995; 1: 116-21.
  - 21) Shiba K, Sakamoto M, Nakazawa Y, Sakai O. Effects of antacid on absorption and excretion of new quinolones. Drugs 1995; 49 (suppl 2): 360-1.
  - 22) 堀口 誠. 培養血管平滑筋細胞膜 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> 輸送系に対するエンドセリンの作用に関する研究. 慈恵医大誌 1994; 109: 749-57.
  - 23) 松本 博. 糖尿病性腎症由来の CAPD 患者の局所易感染性にかんする検討—好中球機能と皮下トンネル感染 (TI) 一. 慈恵医大誌 1995; 110: 423-33.
  - 24) 高添一典. 糖尿病性腎症の糸球体基底膜病変への糸球体内皮細胞の関与に関する基礎的研究—培養ウシ糸球体内皮細胞を用いた検討—. 慈恵医大誌 1995; 110: 613-26.
  - 25) 松田弘之. ステロイドによる糸球体蛋白透過性に関する研究. 慈恵医大誌 1995; 110: 699-710.
  - 26) 杉本健一. Continuous ambulatory peritoneal dialysis 患者の不整脈に関する研究. 慈恵医大誌 1995; 110: 767-80.
  - 27) 田中 博. 脳血管障害患者における血圧日内変動に関する研究. 慈恵医大誌 1995; 110: 825-37.
  - 28) 中野広文. 長期追跡調査を行ったインスリン非依存性糖尿病患者の尿蛋白構成成分の解析. 慈恵医大誌 1995; 110: 933-45.
  - 29) 水口正人, 岡田秀雄, 小野益照, 内田浩之, 松井和隆, 酒井 紀, ほか. 脊髄損傷患者における本態性高血圧症の遍在に関する研究—第 2 報. 日本パラプレジア医会誌 1995; 8: 226-7.
  - 30) 長谷川 節, 木下正信 (埼玉医大総合医療センター), 廣瀬和彦 (都立府中病院). Myotonic dystrophy

の多臓器障害に関する研究—内分泌障害, 中枢神経障害と遺伝子異常の関連性について—。臨床神経学 1995; 35: 1-7.

## II. 総 説

- 1) 酒井 紀, 川村哲也, 柴崎敏昭, 大野岩男, 御手洗哲也 (埼玉医大総合医療センター)。「ネフローゼ症候群」病態と対策。日本医学会総会誌 1995; 24: 376-7.
- 2) 酒井 紀. 慢性腎不全の病態と治療。日内会誌 1995; 84: 148-52.
- 3) 川口良人. 透析療法の進歩—糖尿病性腎不全。日内会誌 1995; 84: 1632-6.
- 4) 細谷龍男. 加齢, 性と高尿酸血症。プリン・ピリミジン代謝 1995; 19: 140-3.
- 5) 細谷龍男. 腎臓と尿酸代謝。痛風 1995; 309: 2-5.
- 6) 加藤尚彦, 笠井健司, 川口良人, 山本裕康, 重松 隆, 酒井 紀. 慢性腎不全保存期の  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 療法。日腎誌 1995; 37: 543-8.
- 7) 長谷川 元, 川口良人. 新しい水チャネル。医学のあゆみ 1995; 175: 749-53.
- 8) 酒井 紀. 糸球体疾患の治療の新しい展開。内科 1996; 77: 397-403.
- 9) Yokoyama K, Ogura Y, Kishimoto M<sup>1)</sup>, Hinoshita F<sup>1)</sup>, Hara S<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Toranomon Hospital), Sakai O, et al. Blood purification for severe sarin poisoning after the Tokyo subway attack JAMA 1995; 274: 379.
- 10) Kawaguchi Y, Kubo H, Yamamoto H, Nakayama M, Yokoyama K, Sakai O, et al. Is atherosclerosis accelerated by CAPD? PD Int 1996; 18: 4-11.

## II. 学会発表

- 1) Kuriyama S, Utsunomiya Y, Yoshida H, Tomonari H, Hashimoto T, Sakai O. Evidence for amelioration of endothelial cell dysfunction by erythropoietin therapy in pre-dialysis hypertensive patients. 10th Annual Meeting of American Society of Hypertension. New York. May.
- 2) Yoshida H, Mitarai T (Saitama Medical Center), Kuriyama S, Kawamura T, Kitajima T, Sakai O, et al. Does the polymorphism of angiotensin converting enzyme gene predict progression of diabetic nephropathy to chronic renal failure? 10th Annual Meeting of American Society of Hypertension. New York. May.
- 3) Tojo K, Kaguchi Y, Tokudome G, Kawamura T, Abe A, Sakai O. A new variant of Klinefelter's

syndrome (47XXY/46XY) associated with widespread disorders of hypothalamo-pituitary-adrenal axis, thyroid dysfunction, diabetes mellitus, renal insufficiency and marked osteoporosis. 77th American Endocrine Meeting. Washington D.C. Jun.

- 4) Kawaguchi Y. Is atherosclerosis accelerated in PD patients? 7th International symposium of peritoneal dialysis. Stockholm. Jun.
- 5) Kitamura M. Symposium; *Ex vivo* gene transfer into the glomerulus using a mesangial cell vector. 13th International Society of Nephrology. Madrid. Jul.
- 6) Ogura M, Okada T, Takahashi H, Nakao T (Tokyo Medical College). Analysis of bacterial colonization and exit-site infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis. 13th International Society of Nephrology. Madrid. Jul.
- 7) Kanai T, Kitajima T, Yoshida H, Utsunomiya Y, Ogura M, Sakai O, et al. Long-term evolution of renal function in IgA nephropathy. 13th International Society of Nephrology. Madrid. Jul.
- 8) Yokoo T, Fine LG (London Medical College), Kitamura M. Co-operation of NF- $\kappa$ B and c-Jun/AP-I transcription factors in IL-1 mediated matrix metalloproteinase-9 expression in cultured mesangial cells. 13th International Society of Nephrology. Madrid. Jul.
- 9) Kawamura T, Yoshida H, Hamaguchi A, Utsunomiya Y, Abe A, Sakai O, et al. Sodium-dependency of urinary protein excretion: A proposed clinical parameter for intrarenal angiotensin, and a predictor for the antiproteinuric response to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive IgA nephropathy patients. 28th The American Society of Nephrology. San Diego. Nov.
- 10) Utsunomiya Y, Abe A, Hirano K, Imasawa T, Kawamura T, Sakai O, et al. Bacterial superantigen enhances cytokine production by Th2 T cells and modifies glomerular changes in experimental IgA nephropathy. 28th The American Society of Nephrology. San Diego. Nov.
- 11) Yokoyama K, Ogura Y, Hinoshita F<sup>1)</sup>, Hara S<sup>1)</sup>, Yamada A<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Toranomon Hosp), Sakai O, et al. Blood purification for severe sarin poisoning after the Tokyo subway attack. 28th The American Society of Nephrology. San Diego. Nov.
- 12) Hayakawa H, Hasegawa H, Takahashi H, Suzuki M (Jichi Medical School), Kawaguchi Y, Sakai O. Participation of water channels in per-

- itoneal water transport. 28th The American Society of Nephrology. San Diego. Nov.
- 13) Miyazaki Y, Kawamura T, Yoshida H, Mitarai T (Saitama Medical Center), Ichikawa I (Vanderbilt Univ), Sakai O, et al. Static stretch enhances angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme gene expressions in glomerular endothelial cells. 28th The American Society of Nephrology. San Diego. Nov.
  - 14) Yokoo T, Kitamura M. Transcriptional control of stromelysin by interleukin-1 $\beta$  in rat mesangial cells. 28th The American Society of Nephrology. San Diego. Nov.
  - 15) Kawaguchi Y. Invited lecture: Long-term CAPD, Tokyo experience. 16th International Conference of Peritoneal Dialysis. Seattle. Feb.
  - 16) Nakayama M, Kubo H, Ogawa A, Yamamoto H, Katoh N, Sakai O, et al. Immunohistochemical detection of advanced glycation end-products (AGEs) in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. 16th International Conference of Peritoneal Dialysis. Seattle. Feb.
  - 17) Hasegawa T, Nakayama M, Watanabe S, Kimura Y, Kawaguchi Y, Sakai O. A charge barrier of peritoneum decreases negatively charged solute transport during CAPD. 16th International Conference of Peritoneal Dialysis. Seattle. Feb.
  - 18) Yoshida H, Kawamura T, Mitarai T (Saitama Medical Center), Ichikawa I (Vanderbilt Univ), Sakai O, et al. Role of angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in patients with IgA nephropathy. 27th Annual Meeting of American Society of Nephrology. Orlando. Nov. '94
  - 19) 酒井 紀. (レクチャーシリーズ)「ネフローゼ症候群」病態と対策. 第 24 回日本医学会総会. 名古屋. 4 月.
  - 20) 酒井 紀. (会長講演)腎臓病学—基礎から臨床へ, そして臨床から基礎へ—. 第 38 回日本腎臓学会学術総会. 東京. 11 月

#### IV. 著 書

- 1) 酒井 紀. ネフローゼ症候群. 井村裕夫, ほか編. 最新内科学大系第 56 巻: 原発性糸球体疾患. 東京: 中山書店, 1995: 93-107.
- 2) 川口良人. 慢性腎不全. 日野原重明, ほか編. 今日の治療指針. 東京: 医学書院, 1995: 451-3.
- 3) 柴崎敏昭. 薬剤性腎障害. 井村裕夫, ほか編. 最新内科学大系第 59 巻: 全身性疾患と腎障害. 東京: 中山書店, 1995: 279-87.
- 4) 細谷龍男. 高尿酸血症に伴う腎障害. 井村裕夫, ほか編. 最新内科学大系第 59 巻: 全身性疾患と腎障害. 東京: 中山書店, 1995: 141-52.

- 5) 川村哲也. 新しい降圧薬—受容体拮抗薬を中心に—. 長澤俊彦, ほか編. Annual Review 腎臓 1996. 東京: 中外医学社, 1995: 274-80.

#### V. その他

- 1) 酒井 紀. 「老人の薬物性腎障害」分科会報告. 黒川清編. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成六年度研究業績. 東京, 1995: 59-60.
- 2) 酒井 紀, 橋本隆男, 徳留悟朗, 家口慶彦, 内田浩之, 鳥居 晃, ほか. 降圧療法の血圧日内変動に与える影響. 航空医学研究センター編. 航空機乗員の医学適性研究報告書. 東京, 1996: 75-98.
- 3) 川口良人. 慢性透析の導入基準と追跡調査による妥当性の検討. 三村信英編. 平成 6 年度厚生科学研究補助金腎不全医療研究事業報告書. 佐倉, 1995: 84-7.
- 4) 川口良人, 太田 真, 宇都宮正範. 透析患者の循環器合併症の実態と対策に関する研究: 維持透析患者における冠動脈石灰化に関する研究. 木村玄次郎編. 平成 6 年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告集. 大阪, 1995: 573-88.
- 5) 細谷龍男. 尿酸代謝におよぼす加齢と性差の影響. 御巫清允編. 平成 6 年度厚生省老人保健事業推進費等補助金事業: 痛風患者数半減のための予防的アプローチ開発研究報告書. 東京: (財)痛風研究会, 1995: 28-30.

## 内科学講座第3

教授：酒井 紀 (兼任)	
教授：小山 勝一	糖尿病学，肥満
教授：橋本 信也	臨床免疫学
助教授：佐々木英継	糖尿病学
助教授：倉石 安庸	血液，癌化学療法
助教授：田嶋 尚子	糖尿病学
助教授：阪本 要一 (兼任)	糖尿病学
助教授：景山 茂 (兼任)	臨床薬理学，糖尿病学
講師：持尾聡一郎	神経内科学
講師：清水 光行	循環器病学
講師：横山 淳一	糖尿病学，内分泌学
講師：小林 直	血液，癌化学療法
講師：前田 俊彦	血液レオロジー，糖尿病学
講師：池本 卓	血液レオロジー，糖尿病学
講師：岩崎 高明 (ロンドン日本人クラブ診療所向中)	消化器病学

### 研究概要

#### I. 糖尿病に関する研究

全国 IDDM の疫学調査(厚生省)を継続して行い、日本人は米国と比較すると腎症による死亡率が著しく高く、専門的治療の重要性が示された。IDDM の遺伝的多様性を解明するため、主要な疾患感受性遺伝子 IDDM1, IDDM2, IDDM4 についての家系分析を行っている。また、WBN/Kob ラット、OLETF ラットなど糖尿病モデル動物を用い、腹腔内脂肪蓄積とインスリン抵抗性の関連、食物繊維や SU 剤の影響について検討した。ラット下肢灌流実験系により、骨格筋におけるインスリンによるブドウ糖利用と各種薬剤の影響を検討した。糖尿病性腎症に関しては脂質代謝異常の腎毒性発症機序、および低蛋白食の腎症進展抑制効果を明らかにした。

#### II. 血液レオロジーに関する研究

血管障害、血栓症の成因に関連して、白血球の凝集および赤血球の凝固活性を中心に血液レオロジー的研究を行った。全血血球凝集計を利用してインピーダンス法により白血球の凝集能を主に糖尿病患者において検討した。糖尿病患者においては、好中球凝集能は亢進しており、それと共に活性酸素の放出も増加していた。凝固に関する研究としては、理化学研究所の貝原らとの共同研究により、培養血管内皮

細胞で被覆したガラスチューブ内での凝固過程を減衰振動型レオメーターを使用して測定し、赤血球膜が内因系凝固活性に関与していることを明らかにした。この他に、血液粘弾性に関する研究、白血球のレオロジーに関する研究などを行っている。

#### III. 臨床免疫学的研究

##### 1) 細胞電気泳動の臨床的研究

橋本らが開発したコンピューター画像処理自動化装置により、免疫異常症や膠原病の血液細胞膜表面荷電密度の検討を行い、The International Congress of Electrophoresis '95 (Paris) で発表した。

##### 2) 大腸菌感作実験的関節炎の研究

横山らは愛知医大青木教授(病理)の実験的関節炎のウサギモデルをもとに RA 患者の抗大腸菌抗体(抗 OMP 抗体)を測定し、リウマチ学会に報告した。

##### 3) 慢性疲労症候群の臨床的研究

厚生省調査研究班における臨床病態の研究を担当し、重症度・活動性評価を策定した。これらを International Congress of CFS (Brusell) で発表した。

#### IV. 悪性腫瘍の化学療法に関する研究

癌化学療法に関する臨床的および基礎的研究を施行している。臨床的研究としては各種瘍系(急性白血病、慢性骨髄性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、結腸癌)に対する標準的化学療法の確立を目指してプロトコルスタディーを施行し、加えて新しく開発された抗癌剤の第 I 相、第 II 相試験を施行している。また、慢性骨髄性白血病、難治性急性白血病、難治性悪性リンパ腫、進行再発乳癌に対する同種および自家造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法の検討を行っている。基礎的には各種癌細胞株を用いた抗癌剤に対する耐性機構の検討、サイトカインと化学療法の併用の検討、CD40 リガンドによる腫瘍増殖抑制効果の検討などの実験的癌化学療法についての研究を施行している。

#### V. 心血管系に関する研究

糖尿病性心筋障害をメインテーマとし、以下の研究を行った。1) 虚血性心疾患とインスリン抵抗性の関連、2) 糖尿病における心筋アドレナリン受容体の反応性異常、3) 糖尿病における冠血流予備能の検討、4) 糖尿病治療前後におけるホルター心電図の検討。またその他の研究として、5) 心筋虚血における抗不整脈薬の心筋内濃度とその効果および副作用、6) 高血圧性心肥大における降圧薬の心筋



退縮作用の検討, 7) 摂取蛋白質の質と心筋障害などを検討した。あわせて, 心臓分子生物学観点からの検討に着手した。

## VI. 臨床薬理学的研究

1) インスリン抵抗性症候群に関する研究: 降圧薬および高脂血症のインスリン抵抗性に及ぼす影響を検討した。インスリン抵抗性の昇圧機序の検討を行い, インスリン抵抗性を有する者ではインスリンによる降圧機構に障害のある可能性を明らかにした。耐糖能異常における高インスリン血症, 遺伝的素因と高血圧発症の関係を明らかにした。さらに耳聾と虚血性心疾患の関係を検討した。

2) 薬物相互作用に関する研究: スルフォニル尿素とカリウムチャンネル開口薬の相互作用を明らかにした。

3) 心拍・血圧変動と自律神経系機能の関係を検討した。

## VII. 応用臨床核医学的研究

本年度は3つの課題について核医学的手法を用いて研究した。1) 本邦で増加傾向にある肺塞栓症について肺換気血流シンチグラフィを用いて, 肺塞栓症の急性・慢性の定量的評価法および診断法を開発した。2) 疾患概念が急速に変化している慢性気管支喘息について, エロソル吸入シンチグラフィにより経気道的治療薬剤の肺内分布を求めた。また, 近年, 慢性喘息は気道の炎症性疾患であるとされているが, 炎症シンチグラフィを用いて炎症領域の画像化を試みた。3) 糖尿病性壞疽の研究は, 血流シンチグラフィを用いて下肢循環障害の定量的診断法, その有効な治療法を開発した。

## VIII. 消化器病に関する研究

主要課題は, 膵臓の研究である。その一つとして急性膵炎発症機序の研究を継続して行い, 膵腺房細胞内での消化酵素の活性化に対するライソゾーム酵素の重要性を検討し, その結果, ライソゾーム酵素が膵消化酵素活性化の主要な因子とはなりえないことを示した。アルコールは膵炎の成因の第一位を占めているため, アルコールの膵酵素分泌に対する影響を検討し, アルコールが内因性 CCK を上昇させ膵液中酵素分泌を亢進させることを明らかにした。さらに膵再生の研究を行っている。膵再生過程においては個々の膵酵素分泌に差異を認めた。膵液流出障害としての膵管結紮において膵の萎縮と線維化を認め, その機序を検討している。

## IX. 臨床神経学的研究

パーキンソン病患者に関する研究では, 振戦による運動量を Actigraph を用いて簡便かつ定量的に評価する方法を開発した。また, 重心動揺に関する研究を行い, 振戦のない患者では同年齢の健常者および振戦を有する患者より身体動揺の小さいことを明らかにした。更に, 心電図 QTc 時間, R-R 間隔および血圧のスペクトル解析を用いた自律神経機能検査を行い, その障害の有無と程度を明らかにした。脳血管障害患者および糖尿病患者に関する研究では, 食事性低血圧の有無, 血圧日内変動, および心電図 R-R 間隔と血圧のスペクトル解析を行い, 各々の諸病態との関係を明らかにした。アルツハイマー型痴呆で認知機能および行動の障害のあることを明らかにした。

## X. 代謝に関する研究

1) 糖尿病における脂質代謝およびビタミン A とインスリン感受性低下の臨床および基礎解析

糖尿病のインスリン抵抗性の原因を高脂血症を伴う高レチノイド血症に注目し病態解析を行った。糖尿病では高レチノイド血症を認め, 糖尿病の良好なコントロールにより, さらにレチノイドは上昇するが結合蛋白も増加することを認めた。結論として, 糖代謝およびインスリン作用と高レチノイド血症との関連性が示唆された。

2) 糖尿病における鈣質・骨代謝に及ぼすビタミン D の影響

糖尿病における骨減少症の改善を目的とし, 治療上の食事療法および活性型ビタミン D の効果を骨塩量と骨代謝回転から検討を加え, 成果としては骨減少の回復を認めた。

(編集部より)

磯貝行秀教授は'95年3月31日をもって定年退職され, 4月1日付で客員教授を委嘱された。内科学講座第3担当教授には, 本学内科学講座第2 酒井紀教授が兼任された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sasaki H, Iwasaki T, Kato S, Tada N. High retinol/binding protein ratio in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1995; 310: 177-82.
- 2) Kuraishi Y, Usui N, Kobayashi T, Nakamura T.

- Yamazaki H, Kato A, et al. The management of early extranodal non-Hodgkin's lymphoma. —A follow-up 99 cases from 1975 to 1990. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 123-35.
- 3) Kuraishi Y, Usui N, Kobayashi T, Nakamura T, Yamazaki H, Kaito H, et al. ABCVEP (I) treatment for advanced intermediate grade and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep* 1996; 3: 155-95.
- 4) 田嶋尚子. 中国における小児糖尿病の疫学. *日中医学* 1995; 10: 2-4.
- 5) Tajima N, Shibata Y, Miyazaki H, Ohkoshi H, Noguchi Y, Kaji M, et al. Extremely low prevalence of NIDDM among cockpit crew of Japan Airlines. *J.J. Aerospace Env. Med.* 1995; 32: 16-9.
- 6) Narimiya M, Kaburaki M, Kubokura T, Ohashi T, Someya Y, Tajima N, et al. The effect of non-esterified fatty acid on utilization of glucose in diabetic rats. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 25-31.
- 7) 成宮 学, 大橋 力, 窪倉俊隆, 鍋木與善, 染谷泰寿, 田嶋尚子 ほか. 糖尿病ラット下肢の脂肪酸利用についての検討. *糖尿病* 1995; 38: 769-75.
- 8) 谷口郁夫, 景山 茂, 相原一夫, 磯貝行秀, 加藤總夫. 心拍変動の呼吸性変動成分の定量化と自律神経機能検査への応用. *自律神経* 1995; 32: 497-504.
- 9) Utsunomiya K, Ohta H, Kurata H, Tajima N, Isogai Y. The effect of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on the progression of lipid induced nephrotoxicity in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1995; 9: 292-5.
- 10) Schneider E\*, Yamazaki H, Shinha BK\*, Cowan KH\* (\*NCI, Bethesda, USA). Butionine sulphoximine-mediated sensitisation of etoposide-resistant human breast cancer MCF7 cells overexpressing the multidrug resistance-associated protein involves increased drug accumulation. *Brit J Cancer* 1995; 71: 738-43.
- 11) Shinha BK\*, Yamazaki H, Eliot HM\*, Schneider E\*, O'Connor PM\*, (\*NCI, Bethesda, USA). Relationships between proto-oncogene expression and apoptosis induced by anticancer drugs in human prostate tumor cells. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1270: 12-8.
- 12) 岡 尚省, 佐藤健一, 佐藤浩則, 持尾聰一郎, 磯貝行秀. 糖尿病患者における無症候性脳梗塞と P300. *神経内科* 1995; 42: 369-71.
- 13) Oka H, Mochio S, Sato K, Sato H, Nohara T, Houi K, et al. Spectral analyses by R-R interval and systolic blood pressure in diabetic autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1995; 52: 203-11.
- 14) Kurita A, Mochio S, Isogai Y. Changes in auditory P300 event-related potentials and brain-stem evoked potentials in diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 319-23.
- 15) 相原一夫, 景山 茂, 谷口郁夫, 磯貝行秀, 中道 昇, 川村将弘. 糖尿病ラット大動脈平滑筋におけるカリウムチャンネルオープナーの弛緩反応に及ぼすスルフォニル尿素剤の影響. *糖尿病* 1995; 38: 657-9.
- 16) 森 豊, 畑 章一, 加藤秀一, 村川祐一, 横山淳一, 田嶋尚子ほか. 内臓脂肪蓄積の成因に関する研究—性ホルモンの関与について—. *糖尿病* 1995; 38: 831-4.
- 17) Funakoshi S, Beckwith M\*, Fanslow WC\*, Longo DL\*, Murphy WJ\* (\*NCI-FCRDC). Epstein-Barr virus-induced human B-cell lymphoma arising in huPBL-SCID chimeric mice: characterization and the role of CD40 stimulation in their-treatment and prevention. *Pathobiology* 1995; 63: 133-42.
- 18) Murphy WJ\*, Funakoshi S, Taub DD\*, Beckwith M\*, Fanslow WC\*, Longo DL\*, (\*NCI-FCRDC) et al. Antibodies to CD40 inhibit human B-cell lymphoma-genesis in huPBL-SCID mice. *Blood* 1995; 86: 1946-53.
- 19) Tian Z\*, Funakoshi S, Longo DL\*, Asai O, Ferris DK\*, Murphy WJ\*, (\*NCI-FCRDC) et al. In vivo antitumor effects of unconjugated CD30 monoclonal antibodies on human anaplastic large cell lymphoma xenografts. *Cancer Res* 1995; 55: 5335-41.
- 20) 小川和彦, 相澤忠範\*, 小笠原憲\*, 桐ヶ谷肇\*, 佐藤廣\*, 小野田正文\*(\*心研), ほか. カテーテル後の大腿動脈止血における機械的押圧止血器“FemostopTM”の使用経験と押圧プロトコールの検討. *日本心血管インターベンション学会誌* 1995; 7: 280-5.
- 21) 溝上恒男. 高血圧自然発症ラットにおける心筋ポリアミン濃度の日内変動と降圧剤投与による変化に関する検討. *慈恵医大誌* 1995; 110: 83-94.
- 22) Matsushima M, Tajima N, LaPorte RE\*, Orchard TJ\*, Tull ES\*, Gower IF\* (\*Pittsburgh Univ.), et al. Markedly increased renal disease mortality and incidence of renal replacement therapy among IDDM patients in Japan in contrast to Allegheny County, Pennsylvania, USA. *Diabetologia* 1995; 38: 236-43.
- 23) 片山隆司, 島田孝夫, 清水佳苗, 溝淵杏子, 磯貝行秀, 川上憲司, ほか. <sup>133</sup>Xe クリアランス法による糖尿病末梢循環の評価と Lipo PGE<sub>1</sub> の効果. *糖尿病* 1995;

38: 31-8.

- 24) 中村尚夫, 相澤忠範\*, 小笠原憲\*, 桐ヶ谷肇\*, 佐藤廣\*, 永島和幸\*(\*心研), ほか. 方向性冠動脈粥腫切除術施行後の慢性期冠動脈瘤に関する検討. 日本心臓病学会誌 1995; 43: 801-6.
- 25) Kawakami S, Kaibara M\*, Kawamoto Y\*, Yamanaka K\* (\*The Institute of Physical and Chemical Research). Rheological approach to the analysis of blood coagulation in endothelial cell coated tubes: activation of the intrinsic reaction on the erythrocyte surface. *Biorheology* 1995; 32: 521-36.
- 26) Ichiba T, Matsufuji S, Miyazaki Y, Hayashi S. Nucleotide sequence of ornithine decarboxylase antizyme cDNA from *Xenopus laevis*. *Biochim Biophys Acta* 1995; 110: 647-56.
- 27) 市場 保. オルニチン脱炭酸酵素アンチザイムの構造に関する研究. 慈恵医大誌 1995; 110: 647-56.
- 28) 片山 晃, 持尾聰一郎, 栗田 正, 岡 尚省, 磯貝行秀. 慢性特発性無汗症に対するステロイド療法. 神経治療 1995; 12: 209-13.
- 29) 村川祐一, 森 豊, 横山淳一, 畑 章一, 加藤秀一, 田嶋尚子, ほか. 肥満における高血圧の成因に関する研究—Dahl 食塩感受性高血圧ラットにおける高インスリン血症の影響—. *糖尿病* 1995; 38: 861-7.
- 30) 西村理明, 縣 俊彦, 清水英佑, 松島雅人, 田嶋尚子. 医療体制が小児 IDDM の予後に及ぼす影響. *糖尿病* 1995; 38: 689-96.

## II. 総 説

- 1) 橋本信也. 慢性疲労症候群の臨床像について. 日本医師会雑誌. 1995; 113: 369-77.
- 2) 田嶋尚子. 小児糖尿病の予後. 日本糖尿病学会編. 糖尿病の療養指導'95. 東京: 診療と治療社 1995: 246-52.
- 3) 持尾聰一郎, 岡 尚省. 特集・整形外科医のための筋・神経疾患診療マニュアル. 筋・神経疾患の診察法. *Monthly Book・Orthopedics* 1996; 9: 7-15.
- 4) 横山淳一, 磯貝行秀. インスリン抵抗性と Microvascular disease (細小血管障害). 呼吸と循環 1995; 43: 532-41.
- 5) 島田孝夫. 糖尿病における末梢循環の診断神経障害と血流障害の関連とその診断法. *Diabetes Fronti* 1995; 6: 160-4.
- 6) 横田邦信, 磯貝行秀. ミクロアンジオパシーの意義. 現代医療 1995; 27: 103-8.
- 7) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症における ACE 阻害薬の臨床的意義. 医学の歩み 1995; 174: 796-800.
- 8) 佐々木 敬, 田嶋尚子. IDDM の成因に関する系統

的解析法. 分子糖尿病学の進歩 1995; 基礎から臨床まで. 矢崎義雄監修. 東京: 金原出版, 1995; 236-41.

- 9) Inamoto Y, Aiba K, Horikoshi N\* (\*Japanese Foundation for Cancer Research, Division of Clinical Chemotherapy). Arthropathies as accessory symptoms of malignant tumors. —Hypertrophic osteoarthropathy—. *Asian Med J.* 1995; 38: 527-31.
- 10) 田中博司, 川上 哲, 池本 卓, 磯貝行秀. 糖尿病性血管障害と血液レオロジー. *臨床科学* 1995; 31: 678-85.

## II. 学会発表

- 1) 倉石安庸. シンポジウム, 「リンパ節(癌の転移, 悪性リンパ腫)の治療」—悪性リンパ腫における化学療法の役割—. 第 19 回日本リンパ学会総会. 大阪. 6 月.
- 2) 田嶋尚子. レクチュア 11. 小児糖尿病の予後. 第 29 回糖尿病疫学の進歩. 高松. 2 月.
- 3) 小林 直, 倉石安庸, 中村 督, 薄井紀子, 山崎博之, 多田則道, ほか. Stage III 乳癌に対する neoadjuvant chemotherapy (NAC). 第 3 回日本乳癌学会総会. 大阪. 6 月.
- 4) Maeda T, Tanaka H, Yamamoto J, Ikemoto S, Isogai Y. Whole blood neutrophil aggregation in diabetes mellitus. 9th European Conference on Clinical Hemorheology. Siena. June.
- 5) Ikemoto S, Isogai Y. Viscoelasticity of blood in the non-clotting and clotting states. 9th International Congress of Biorheology. Montana. July.
- 6) 島田孝夫. シンポジウム. 基礎疾患下の微小循環障害と薬物の作用. 第 69 回日本薬理学会. 長崎. 3 月.
- 7) 西野博一, 室井忠樹. ワークショップ. 膵外分泌機構とその制御—アルコールと膵酵素分泌調節機構—. 第 37 回日本消化器病学会総会. 名古屋. 11 月.
- 8) Nishino H, Yoshida H\*, Tsunoda Y\*, Owyang C\*, (\*Michigan Univ.). The mammalian type of bombesin receptors are coupled to phospholipase C, protein tyrosine kinase and phospholipase A2 pathway to mediate pancreatic amylase secretion. Annual Meetings of the American Gastroenterological Association. San Diego. May.
- 9) 西野博一. (特別講演)膵微小循環研究の現状. 第 36 回日本脈管学会総会—微小循環談話会—. 沖縄. 10 月.
- 10) Utsunomiya K, Yokota T, Ohta H, Kurata H, Sakai O. Effect of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on the lipid-induced nephrotoxicity in diabetic nephropathy. 28th Annual Meeting of American Society of Nephrology. San

Diego. September.

- 11) Oka H, Mochio S, Sato H. Prolongation of QTc interval in diabetic autonomic neuropathy. Xth International Congress of Electromyography and Clinical Neurophysiology. Kyoto. October.
- 12) Kurita A, Sato K, Mochio S, Isogai Y. Changes in auditory P300 event-related potentials in non-insulin-dependent diabetes mellitus. 11th International Congress Conference on Event-Related Potentials of the Brain. Okinawa. June.
- 13) Mori Y, Yokoyama J, Murakawa Y, Tajima N, Ikeda Y. Effects of sex hormones on fat distribution and glucose tolerance in genetically obese-hyperglycemic OLETF rats. 31th European Association for the Study of Diabetes. Stockholm. September.
- 14) Kaito H, Kuraishi Y, Yamazaki H, Usui N, Takasaki N, Tada N, et al. A clinical study of non-Hodgkin's lymphoma patients having invasive lesions of central nervous system. VIII Congress Asian Pacific Division International Society of Haematology, Queensland, October.
- 15) 中野知子, 黒澤博身, 鈴木和彦, 桑田雅雄, 清水正吾, Ionescu-Shiley 弁置換術後 14 年目の生体弁機能不全に対し, Valvuloplasty を施行した 1 例. 第 4 回日本心血管インターベンション学会学術集会. 名古屋. 6 月.
- 16) Nemoto M, Mizobuchi K, Sasaki T, Tajima N. HLA-DQ association determines organ-specificity for IDDM but not for synergistic autoimmunity in IDDM and Graves' disease. 45th Annual Meeting of the American Journal of human Genetics. Minneapolis. October.
- 17) Sato H, Oka H, Mochio S. A study of diurnal blood pressure variation in cerebrovascular disease—Clinical features and autonomic nervous function—. Xth International Congress of Electromyography and Clinical Neurophysiology. Kyoto. October.
- 18) Fujita S, Hashimoto N, Kingetsu I, Kurosaka D, Yokoyama T, Ozawa Y, et al. Clinical application of cell electrophoresis. International Congress of Electrophoresis '95. Paris. September.
- 19) 石橋健一, 景山 茂, 桜井達也, 相原一夫, 横田邦信, 谷口郁夫, ほか. 高血圧患者におけるインスリン感受性とグルコースクランプ法による血小板内  $Ca^{2+}$  動態. 第 59 回日本循環器学会総会. 名古屋. 4 月.
- 20) Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, Shimizu H, Agata T, Laporte RE (Pittsburgh Univ.), et

al. Marked sex difference in the time trends of IDDM mortality in Japan. 55th Annual Meeting of American Diabetes Association. Atlanta. June.

#### IV. 著 書

- 1) 横山淳一, 足立香代子. 高血圧の知識と食事療法. 東京: 西東社, 1995.
- 2) 成宮 学, 池田義雄. 食事療法. 井村裕夫, ほか編. 糖尿病, 最新内科学大系第 7 巻. 東京: 中山書店, 1995: 231-7.
- 3) 薄井紀子. 血液及び造血管疾患. 景山 茂, 田代真一編. 疾病の病態と薬物治療. 東京: 廣川書店, 1996: 153-78.
- 4) 相原一夫. 甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下症, 高脂血症, 高尿酸血症・痛風. 景山 茂, 田代真一編. 疾病の病態と薬物治療. 東京: 廣川書店, 1996: 200-10.
- 5) 小澤義典, 橋本信也. 慢性関節リウマチ. 鎌田武信, 高杉益充編. 診断・治療の進歩と新しい薬剤. 大阪: 医薬ジャーナル社, 1995: 69-74.

#### V. その他

- 1) 橋本信也, 黒坂大太郎, 横山 徹, 藤田修三, 小澤義典, 金月 勇ほか. 慢性疲労症候群の臨床症状に関する検討. 厚生省特別研究事業・慢性疲労症候群の治療に関する研究班・平成 6 年度研究事業報告書 1995; 16-20.
- 2) 宇都宮一典, 山田弘徳, 野村幸史, 清水光行, 横山淳一, 磯貝行秀. 家族性高コレステロール血症に合併した頭蓋内巨大黄色肉芽腫の一例. 脂質の臨床(脂質代謝異常症例集) 1995; 1: 135-7.
- 3) 佐々木 敬, 田嶋尚子. 糖尿病の疫学と遺伝. 金澤康徳, ほか監訳. ジョスリン糖尿病学. 東京: 医学書院 MYW. 1995; 207-13.
- 4) 小澤義典, 黒坂大太郎, 橋本信也. 急速に進行した難治性間質性肺炎を合併した皮膚筋炎の 1 剖検例. 日本臨床免疫学会誌 1995; 18: 552-8.
- 5) 佐々木英樹. 第 15 回 medicina conference 腹痛, 全身倦怠感, 食欲不振, 高度の体重減少をきたした HBV キャリアの 56 歳の男性. Medicina 1995; 32: 2100-13.

## 内科学講座第4

教授：望月 正武 (兼任)	循環器病学
助教授：古平 国泰	循環器病学
講師：小原 一夫	循環器病学
講師：原 正忠	循環器病学
講師：佐藤 哲夫	呼吸器病学
講師：西山 晃弘	循環器病学
講師：藤代健太郎	循環器病学
講師：立石 修	循環器病学
講師：渡辺 久之	循環器病学

### 研究概要

#### I. 脳循環及び動脈硬化

##### 1. 総頸動脈の形態変化と血管物性変化

超音波法により、総頸動脈の形態の変化である内膜中膜複合体厚 (IMC) と血管物性の指標である stiffness parameter  $\beta$  を計測した。加齢と動脈硬化危険因子の保有数の増加に伴い IMC と stiffness parameter  $\beta$  は正相関を示し、動脈硬化進展過程において密な関係にあると思われた。

##### 2. 重症冠動脈病変例における頸・脳動脈硬化の評価

重症冠動脈病変例において超音波血流量測定装置を用い、重症冠動脈病変例の総頸動脈の血流速度、血流量を、超音波断層装置を用い、内膜中膜複合体厚 (IMC) を計測した。健常群を対照に年代別に比較した結果、IMC は疾患例で有意に肥厚していた。重症冠動脈病変例は頸・脳動脈硬化も進行していると考えられた。

##### 3. 総頸動脈血流量の波形解析

生前に超音波血流量測定装置にて総頸動脈血流量波形を計測した剖検例を対象に、波形と頸・脳動脈系の狭窄の関係につき検討した。頭蓋内病変部数と血流量波形の収縮期第一峰が、頸・脳動脈系循環抵抗値と第一峰頂点から第二峰までの変化率が良い相関を示し、頸・脳動脈硬化の良い指標になると思われた。

#### II. 血栓溶解療法

低エネルギー超音波照射併用による t-PA の血栓溶解増強効果を犬心筋梗塞モデルを用いて検討した。現在までに、超音波の胸壁によるエネルギー減衰を測定し、経胸壁的に有効な至適エネルギーレベルを検討した。経胸壁的に照射可能な新たなプロ

ブを開発し、臨床応用に即した経胸壁的超音波照射の有効性を検討している。

#### III. 新しい冠動脈硬化モデルの作成

虚血性心疾患の主な原因である冠動脈硬化は冠動脈の偏心性内膜肥厚を基盤とし、その発生、進展にはレオロジー因子の関与が考えられている。我々は家兔の腸骨動脈分岐部をシリコン樹脂にて被包することにより偏心性内膜肥厚を作成した。このモデルが動脈硬化発生に適しているかを検討するため、重要な危険因子である高コレステロール血症を作成し、ヒト冠動脈と同じく偏心性内膜肥厚部に動脈硬化を認めるか否かについて組織学的に検討した。雄性家兔の腹大動脈下部と腸骨動脈分岐部を剥離し、シリコン樹脂にて被包した。2% コレステロール食 1 日 100 g を投与し、4 週後に組織切片を作成した。腸骨動脈分岐部外側、偏心性内膜肥厚部に動脈硬化の発生を認めた。今回の実験で作成した偏心性内膜肥厚は重要な危険因子である高コレステロール血症においてヒト冠動脈と同じく分岐部外側に動脈硬化を発生させた。このモデルはレオロジー因子を考慮した冠動脈硬化の発生、進展の研究に使用できるものと思われた。

#### IV. ホルター心電計を用いた自律神経機能評価に関する基礎的研究

心電図 R-R 間隔時系列解析法を用いた自律神経機能評価に関する基礎的研究およびその臨床応用について検討を行ってきた。今年度は虚血性心疾患を対象に本法の臨床的有用性について検討を行った。また、概日リズム解析法を用い自律神経緊張概日リズムに関する基礎的検討および米国旅行時の変化について検討を行った。

1. 虚血性心疾患の内、心拍変動が低値を呈する症例で突然死例が集中していた。また、運動負荷時血圧過大反応を呈する症例の自律神経緊張の特長について心拍変動解析法を用い検討を行ったところ血圧過大反応例では副交感神経緊張亢進がみられ、運動負荷時の血圧反応に自律神経緊張が大きく関与している可能性が考えられた。

2. 東京よりサンフランシスコに旅行中、11 日間連続してホルター心電図記録が可能であった 6 例について自律神経緊張の経時的変化を観察、時差による自律神経緊張概日リズムの変化を観察した。日本滞在中は副交感神経は深夜から早朝にかけ、交感神経は午後には緊張が増大していた。これに対しアメリカ渡航後は時差のためピーク時刻は移動していたが

交感神経, 副交感神経緊張の関係は同様であった。これらを基にして作成した概日リズムの鳥瞰図を検討すると RR はアメリカ到着後すぐに 24 時間周期性がみられたのに対し, 副交感神経緊張, 交感神経緊張は約 2 日後にならなければ明瞭な 24 時間周期がみられなかった。

## V. 不整脈

ヒス束電位記録部位 (HBE) で記録される心室波は, 我々の研究班では心室中隔の右心室成分と左心室成分の合成波と考えている。narrow-QRS から CRBBB-QRS 時に HV 時間が遅れるならば, HBE の心室波の前半分は右心室由来であると考えられる。narrow-QRS から CLBBB-QRS 時に HBE の HV 時間が遅れるならば, HBE の心室波の前半分は左心室由来であると考えられる。機能的脚ブロックを有する症例の電気生理学的検査を検討することにより明らかにする。

## VI. 薬物相互作用

胃排出能をはじめとする消化管運動は経口薬剤の吸収に影響を与える可能性がある。しかし, それに関する報告は少ない。そこで代表的降圧薬ニフェジピン持効錠の吸収および臨床効果に対する胃排出能の影響を検討した。また, 消化管運動賦活剤シサブリド併用により胃排出能を亢進させ, その再現性を調べている。

鎮痙剤臭化チキジウム併用時のニフェジピン持効錠の吸収および臨床効果に関しても検討中である。

## VII. 心筋細胞生理

心筋の収縮及びその調節機構を細胞レベルで検討を行っている。本学生理学講座第 2 との共同研究を中心に次の三つの実験系を用いて研究を行っており, 心筋の筋長依存性の収縮・細胞内イオン濃度変化や種々の強心薬の作用につき検討している。

1. 酵素処理によりラット単一心室筋細胞を単離し, 蛍光指示薬により細胞内イオン濃度を測定し, 細胞収縮と同時測定する。また, パッチクランプ法を用いて全細胞電流を観察する。

2. ラット及びフェレットの右心室乳頭筋または肉柱標本に薬物処理を加えて, 細胞膜を除去した標本 (スキンド標本) を作成する。スキンド標本においては, 収縮蛋白や細胞内カルシウムの貯蔵所である筋小胞体の機能を直接調べることが可能である。

3. フェレットの右心室乳頭筋標本に, エクオリン法を用いて細胞内カルシウム濃度変化と収縮張力

を同時測定する。多細胞標本を用いることにより, 標本長の影響や種々の薬物の効果について比較的長時間観察が可能である。

## VIII. 呼吸器

1. 気管支喘息患者において  $\beta_2$  刺激薬の吸入前後で肺局所の換気量変化を比較・検討した。濃度一定法で  $^{81m}\text{Kr}$  のカウントは換気量と高い相関を示すことからカウントが換気量を表す。全肺野の  $^{81m}\text{Kr}$  カウントは  $\beta_2$  刺激薬吸入後に 111.5% に有意に増加した。上, 中肺野は吸入直後に増加し, その後減少した。下肺野ではカウントの増加が持続した。吸入薬の作用の局所性が明らかになった。

2. 肺塞栓症における  $^{99m}\text{Tc}$  パーテクネガスのクリアランスを測定すると正常例に比して促進していた。これは塞栓による循環障害により内皮細胞や上皮細胞より放出されたサイトカインの作用による肺胞壁の透過性亢進による可能性が考えられた。

3.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 静注 30 分後に SPECT 像を撮影し, 腫瘍/正常肺カウント比を算出した。肺癌では平均 2.31 であり良性疾患の 1.24 に比し高い傾向にあった。これは集積強度の違いから悪性病変の診断の可能性, 治療効果の評価と経過観察に有用であると考えられた。

4. 特発性間質性肺炎患者の肺組織にマスト細胞が増えているという報告から, 我々はマスト細胞由来の液性因子が線維芽細胞増殖を促進することを報告してきた。マスト細胞からの液性因子の遊離阻止剤である tranilast を臨床例に投与してその肺機能, ガス交換能の変化を検討し, 進行を抑制する症例が存在することを明らかにした。

(編集部より)

岡村哲夫教授は '95 年 3 月 31 日をもって定年退職され, 本学学長・理事長専任となられた。内科学講座第 4 担当教授には, 本学青戸病院内科学講座 望月正武教授が兼任された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Murayama J, Yoshizawa Y, Sato T, Ishikawa H, Ohtsuka M, Inoue, et al. A compartmentalized bias for T-cell receptor  $V\beta$  usage in summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 581-6.
- 2) Mustafa M R, White E, Hongo K, Othman I, Orchard C H. The mechanism underlying the car-

- diotoxic effect of the toxin from the jellyfish *chironomex fleckeri*. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 133: 196-206.
- 3) Hongo K, White E, Orchard C H. The effect of mechanical loading on the response of rat ventricular myocytes to acidosis. *Exp Physiol* 1995; 80: 701-12.
  - 4) Hongo K, White E, Orchard C H. Effect of stretch on contraction and the Ca<sup>2+</sup> transient in ferret ventricular muscles during hypoxia and acidosis. *Am J Physiol* 1995; 269: C690-7.
  - 5) Tanaka T, Komukai K, Tanaka E, Kawai M, Kurihara S. Effects of thapsigargin on aequorin-injected and skinned preparations of ferret ventricular muscles. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 357-62.
  - 6) Kurihara S, Komukai K. Tension-dependent changes of the intracellular Ca<sup>2+</sup> transients in ferret ventricular muscles. *J Physiol (Lond)* 1995; 489: 617-25.
  - 7) Tateishi O, Itou T, Suda T, Nishimuta I, Obata S, Okamura T. Day-to-day variation of 24-hour heart rate variability. *Ther Res* 1995; 16: 301-4.
  - 8) Tateishi O, Itou T, Suda T, Nishimuta I, Obata S, Okamura T. Comparison of heart rate variability in patients with coronary artery disease and those undergoing a general physical checkup. *Ther Res* 1995; 16: 2839-44.
  - 9) Tateishi O, Itou T, Suda T, Nishimuta I, Obata S, Okamura T. A study of respiratory sinus arrhythmia by simultaneously analysing respiratory-wave and R-R intervals. *Ther Res* 1996; 17: 875-7.
  - 10) Sato T, Kotajima F, Yoshizawa Y, Yano Y, Ohtsuka M. The possible modulation of fibroblast growth by mast-cell derived factors. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 175-82.
  - 11) 古幡 博, 小松一佑, 古平国泰, 藤代健太郎, 内田智子, 高津光洋, ほか. 心血管系における前・後進波パワーの無侵襲計測と加齢変化. *超音波医学* 1996; 23: 93-9.
  - 12) 山口武典, 矢坂正弘, 森安秀樹, 岡村哲夫, 古平国泰, 藤代健太郎, ほか. SH/TA-508 臨床第二相試験—脳血管領域における成績—. *Neurosonol* 1995; 8: 121-7.
  - 13) 山口武典, 古平国泰, 矢坂正弘, 森安秀樹, 岡村哲夫, 藤代健太郎, ほか. 超音波造影剤 SH/TA-508 の臨床第三相試験—脳血管領域における共同研究の成績—. *Neurosonol* 1995; 8: 173-84.
  - 14) 漆原俊彦. 冠動脈内血栓に対する経胸的超音波照射併用血栓溶解療法の基礎的検討—胸壁における超音波減衰について—. *慈恵医大誌* 1995; 110: 457-64.
  - 15) 古田島太. 特発性間質性肺炎および強皮症関連肺病変に対する肥満細胞ケミカルメディエーター遊離阻止剤の効果. *慈恵医大誌* 1995; 110: 593-601.
  - 16) 青塚新一, 古田島理佐, 東条 毅. 小児 MCTD の臨床的特徴の解析: 観察時年齢による層別化. 厚生省特定疾患混合性結合織病調査研究班. 平成7年度研究業績 1995; 17-24.
  - 17) 青塚新一, 古田島理佐, 藤波睦代, 大川雅子, 隅谷護人, 斉藤 澄, ほか. 破壊性足関節炎を呈した MCTD 症例の滑膜病理所見の検討. 厚生省特定疾患混合性結合織病調査研究班. 平成7年度研究業績 1995; 61-3.
  - 18) 青塚新一, 古田島理佐, 隅谷護人, 横張竜一. MCTD と抗 U-RNP 抗体陽性 SLE の比較. 厚生省特定疾患混合性結合織病調査研究班. 平成7年度研究業績 1995; 146-9.
  - 19) 穴戸春美, 秋山 修, 伊藤敏雄, 岡野 弘, 小松崎克己, 田辺 修ほか. 呼吸器感染症に対する New oral cephem セフポドキシム・プロキセチルノ臨床有用性—外来における肺炎球菌感染症の増加を背景に—. *J Antibiot* 1995; 48: 522-8.
  - 20) 八木秀憲. 低用量 Dobutamine, Nitroglycerin 負荷 <sup>99m</sup>Tc-methoxy-iso-butyl-isonitrile 心筋 single photon emission computed tomography の有用性—心筋 viability 評価についての検討—. *慈恵医大誌* 1995; 110: 465-78.
  - 21) 大山典明, 西山晃弘, 青山尚文, 望月正武, 渡邊禮次郎, ほか. フマル酸ビスプロロール(メインテート)の本態性高血圧症患者の血圧日内変動及び高血圧性心肥大の退縮に及ぼす影響. *臨床と研究* 1996; 73: 237-41.
  - 22) 大山典明, 西山晃弘, 青山尚文, 望月正武, 渡邊禮次郎, ほか. 本態性高血圧症に対する塩酸ベニジピンの降圧効果と心肥大退縮効果の検討. *Ther Res* 1996; 17: 273-9.

## II. 総 説

- 1) 立石 修. 心電図. 本間伊佐子, 白石 透, 小沢友紀夫, 石山陽事編. 教科書では知り得ない臨床生理学の知識. 東京: 近代出版, 1996: 59-65.
- 2) 佐藤哲夫. 呼吸音の正常と異常. *JNN スペシャル呼吸器検査・治療の知識* 1995; 46: 68.
- 3) 佐藤哲夫. 肺炎とはどんな病気か. *看護学生* 1995; 43: 2.
- 4) 古田島理佐, 木下牧子, 青塚新一, 隅谷護人. 抗 Jo-1 抗体およびその他のアミノアシル tRNA 合成酵素に対する抗体. *日本臨床* 1995; 53 (増刊): 410-2.

- 5) 吉村邦彦, 田辺 修. 好中球エラスターゼ遺伝子の発現調節機構と呼吸器病態—エラスターゼ遺伝子および secretory leukoprotease inhibitor 遺伝子—. 日本臨床 1996; Vol 54: 369-404.
- 6) 栗原 敏, 田中正史, 川井 真, 小武海公明, 田中悦子, 小西真人. 心筋細胞内 Ca イオン動態と収縮の関係. Ther Res 1995; 16: 1873-6.

### III. 学会発表

- 1) 古平国泰, 藤代健太郎, 月山栄治, 福元 耕, 内田智子, 山崎さやか, ほか. カラー Doppler 断層装置による椎骨動脈血流の男女差と加齢変化. 第 92 回日本内科学会総会. 名古屋. 4月.
- 2) 山崎さやか, 古平国泰, 藤代健太郎, 月山栄治, 福元 耕, 内田智子, ほか. シンポジウム総頸動脈の血管物性, 血行動態計測と虚血性脳血管障害発症の関係. 第 59 回日本循環器学会学術集会. 名古屋. 4月.
- 3) 佐藤 周, 渡辺久之, 柏木秀彦, 藤崎寿路, 岡村哲夫. ニフェジピン持効錠の降圧効果に及ぼす消化管運動機能賦活剤シサブリドの影響. 第 59 回日本循環器学会学術集会. 名古屋. 4月.
- 4) 伊藤哲志, 小幡進一郎, 須田 健, 西牟田いづみ, 立石 修, 岡村哲夫, ほか. 心筋梗塞後突然死例の自律神経日内変動の特長. 第 59 回日本循環器学会学術集会. 名古屋. 4月.
- 5) 柏木秀彦, 酒井朋久, 佐藤 周, 渡辺久之, 藤崎寿路, 望月正武, ほか. ニフェジピン持効錠の血中濃度, 降圧効果に及ぼす臭化チキジムの影響. 第 36 回日本脈管学会. 那覇. 4月.
- 6) 芝田貴裕, 本田陽一, 柏木秀彦, 茂木純一, 武藤 誠, 渡辺久之, ほか. Acoustic Quantification 法による左室壁運動異常症例における左室容積と駆出率の評価—左室造影法, シンチグラフィ法と比較して—. 第 59 回日本循環器学会学術集会. 名古屋. 4月.
- 7) Tanabe O, William N R, Kam M, Tchou-Wong. Mechanism of interleukin 2 receptor induction in monocytes by mycobacterium tuberculosis. The 1995 Clinical Research Meeting. San Diego, USA. May.
- 8) Komukai K, Kurihara S. Developed tension in twitch modulates the decay of calcium transients in ferret cardiac muscles. Sendai International Symposium on Molecular and Cellular Mechanism of Cardiovascular Regulation. Sendai, Japan. May.
- 9) 深草元紀, 深沢健至, 神宮希代子, 清水 歩, 古田島太, 佐藤哲夫, ほか.  $\beta_2$  刺激薬吸入の局所作動部位について— $^{81m}K_r$  による検討—. 第 35 回日本胸部疾患学会総会. 名古屋. 5月.
- 10) 竹内悦子, 深草元紀, 深沢健至, 神宮希代子, 清水歩, ほか.  $^{99m}Tc$  パーテクネガスの物理化学的性状と肺塞栓症における肺内クリアランスの検討. 第 35 回日本胸部疾患学会総会. 名古屋. 5月.
- 11) 望月太一, 深草元紀, 古田島太, 佐藤哲夫, 古田島理佐, ほか. 全身性エリテマトーデスにおける肺病変とその臨床的・免疫学的特徴. 第 35 回胸部疾患学会総会. 名古屋. 5月.
- 12) Hongo K, Auclerc C, Cazorla O, Garnier D, LeGuennec J-Y, White E. Gadolinium blocks the delayed rectifier (Ik) in isolated guinea-pig ventricular myocytes. The Physiological Society Meeting, Oxford, U.K. July.
- 13) Yagi H, Tominaga N, Kawai M, Hara M, Okamura T, Kawakami K, et al. Evaluation of the myocardial viability by  $^{99m}Tc$ -MIBI SPECT during infusion of low-dose dobutamine (DOB) and nitroglycerin (NTG). European Association of Nuclear Medicine Congress. Bruxelles. Aug.
- 14) Fujishiro K, Uchida T, Kodaira K, Tsukiyama E, Fukumoto T, Yamazaki S et al. Gender differences in vertebral blood flow. 7th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Salzburg. Sept.
- 15) Itou T, Tateishi O, Obata S, Suda T, Mochizuki S. Characteristics of circadian rhythm of the autonomic nervous tone in patients with sudden cardiac death. The 11th Asian-Pacific Congress of Cardiology. Indonesia. Sept.
- 16) 立石 修, 伊藤哲志, 小幡進一郎, 須田 健, 望月正武. 冠動脈疾患例における運動負荷時血圧過大反応と自律神経緊張との関係. 第 43 回日本心臓病学会. 横浜. 9月.
- 17) 原 正忠, 関口博仁, 橋爪 誠, 漆原俊彦, 木船耕太郎, 古幡 博, ほか. 陳旧性血栓に対する超音波併用血栓溶解療法の有効性の検討. 第 36 回日本脈管学会総会. 沖縄. 10月.
- 18) 藤代健太郎, 立石 修, 望月正武. パワースペクトラム解析法を用いた時差空間移動時の自律神経緊張日内リズムの検討. 第 60 回日本循環器学会学術集会. 大阪. 3月.
- 19) 渡辺久之, 佐藤 周, 酒井朋久, 柏木秀彦, 川井 真, 望月正武, ほか. ニフェジピン持効錠の血中濃度および降圧効果への胃排出能の影響. 第 60 回日本循環器学会学術集会. 大阪. 3月.
- 20) 本郷賢一, White E, Orchard CH. 低酸素及びアシドーシス下におけるフェレット心室筋細胞内 Ca 濃度と収縮力の伸長刺激による変化. 第 60 回日本循環器学会学術集会. 大阪. 3月.



#### IV. 著 書

- 1) Fujishiro K, Kodaira K, Wada T, Tsukiyama E. In: Domino EF, ed. Effects of smoking a tobacco cigarette on carotid and cerebral blood flow. Brain Imaging of Nicotine and Tobacco Smoking. Ann Arbor: NPP Books, Michigan, 1995: 123-5.
- 2) Kurihara S, Saeki Y, Komukai K, Kawai M. Changes in intracellular Ca<sup>2+</sup> signals induced by mechanical perturbations in mammalian cardiac muscles. In: Maruyama K, Nonomura Y, Kohama K eds. Calcium as cell signal. Tokyo: Igaku Shoin, 1995: 43-8.
- 3) 小武海公明, 栗原 敏. 心筋の収縮制御と細胞内 Ca イオン濃度変化. 心筋代謝研究会編: 心筋の構造と代謝—1994—. 東京: 六法出版社, 1995: 3-9.
- 4) 佐藤哲夫. 呼吸器. 景山 茂, 田代真一編. 疾病の病態と薬物治療. 東京: 廣川書店, 1996: 102-17.

#### 青戸病院内科学講座

教授: 望月 正武	循環器病学, 心臓代謝
助教授: 多田 紀夫	脂質代謝学, 動脈硬化
助教授: 武田 信彬	循環器病学, 心臓代謝, 糖尿病学
講師: 浅野 次義	神経内科学, 糖尿病学
講師: 野間 健司	循環器病学, 心臓代謝
講師: 山田 尚	分子腫瘍学, 臨床血液学
講師: 谷口 郁夫	循環器病学, 心臓代謝学, 糖尿病学
講師: 山崎 泰範	分子腫瘍学, 臨床血液学
講師: 加々美明彦	脂質代謝学, 動脈硬化
講師: 山田 順子	分子腫瘍学, 臨床血液学
講師: 加藤 光敏	心臓代謝, 糖尿病学
講師: 稲葉 敏	分子腫瘍学, 臨床血液学
講師: 谷口 正幸	循環器病学, 心臓代謝

#### 研究概要

##### I. 心臓代謝 [1]

1. 無酸素・再酸素化における Na/Ca exchanger を介する単離心筋細胞 Ca 動態 (文部省科研費)

無酸素条件による細胞内 Ca overload の機序として forward mode Na/Ca exchanger による Ca 排出能が抑制されることが示された。

2. Preconditioning の機序に関する研究 (車両財団研究助成)

Preconditioning は虚血, 再灌流不整脈の発生率を減少させ虚血中の細胞内 Ca<sup>2+</sup>, H<sup>+</sup> の蓄積を抑制。さらに細胞内 Na<sup>+</sup> 動態への影響を観察, Preconditioning の機序として Na/Ca exchanger の関与を検討中。

3. 虚血, 再灌流不整脈における  $\alpha$  レセプターの関与

$\alpha_1$  agonist は再灌流不整脈の発生率を減少させることが示された。

- 4.

摘出灌流心における細胞内イオン動態の研究 イオン指示薬である fura-2, BCECF を用いて細胞内 Ca, 細胞内 pH を測定。虚血または低酸素条件にて細胞内 Ca の上昇, pH の低下が示され, Na/Ca exchanger, SR の関与を検討した。

5. ラット摘出心灌流モデルにおける一酸化窒素 (NO) 測定

虚血・再灌流時の NO の心機能に及ぼす影響を検

討するために、ラット摘出心灌流モデル (Langendorff 法) における冠灌流液中の NO を電極法 (amperometric sensor, WPI) を用いて測定する。また、NO 合成酵素の阻害薬である L-NAME, NO 合成の基質である L-arginine およびアセチルコリン, ブラディキニンなどの前投与時の NO 遊離の変化と心機能への影響を検討する。

## 心臓代謝 [2]

心肥大, 心不全, 特に特発性心筋症, 二次性心筋疾患(糖尿病, 高血圧, 虚血, 内分泌異常, 膠原病, 薬剤など)の病態生理の解明のため, 生理学, 生化学, 病理組織学, 免疫学, 分子生物学などの立場からアプローチ。また, これらの手法を用いて, 循環器疾患の新しい診断方法の開発, 治療などを研究している。

### 1. ミトコンドリア遺伝子に関する検討

ヒト生検心筋, 剖検心筋, 白血球などのミトコンドリア遺伝子の異常を, 各種心臓障害において, PCR 法にて検討。特発性心筋症, 糖尿病, 心筋梗塞, アントラサイクリン系薬剤投与患者になどにおいてすでに欠失を認めているが, 更に患者白血球を用いた発症前および早期診断の可能性も検討している。

2. 高血圧性肥大心, 糖尿病合併高血圧性肥大心を有する患者に各種降圧剤を長期投与し, 心肥大の退縮効果および心機能への影響を比較検討している。また特発性心筋症の患者に対する各種治療薬の効果を検討。

3. 心筋ミトコンドリア ADP/ATP 担体蛋白に関する研究

### 4. 心肥大のメカニズムに関する基礎的研究

心肥大促進および抑制因子, ACE inhibitor, Angiotensin II receptor blocker の作用を細胞培養法にて検討。また圧負荷肥大心筋における DNA 合成および細胞周期関連蛋白の発現についても免疫組織学的に検討。

### 5. 循環器病疾患の免疫学的研究

循環器異常における抗心筋細胞抗体についてウェスタンブロット法などを用いて検討。

6. 拡張型心筋症, 心筋炎心におけるアポトーシス関連遺伝子に関する研究。

## II. 脂質代謝 動脈硬化

1. 動脈硬化と関連の深い異常リポ蛋白の同定や定量, 生体ならびに培養細胞に及ぼす影響を免疫学的手法を中心に用いて検索: 特にレムナント・リポ蛋白と動脈硬化との関連性を検索するため下記の研

究を行った。

1) *In vitro* の実験系にてレムナント・リポ蛋白の各種サイトカインに及ぼす影響ならびに癌遺伝子に及ぼす影響の検討 (平成7年度科研費)。

2) 糖尿病をはじめとする内分泌代謝疾患, 肝疾患, 腎疾患におけるレムナント・リポ蛋白の動態と易動脈硬化との関連性の検索 (文部省原発性高脂血症研究班研究)。

2. アフィニティカラムにより分画した HDL 亜分画の臨床的意義の解明。

3. ヘパリン負荷にて血清リポ蛋白リパーゼを亢進し, 投与前, 投与後 10 分間の各リポ蛋白の変化によりリポ蛋白の代謝動態の検索。

4. Stable isotope を利用した脂質代謝異常の詳細な解明: Stable isotope にて標識したアミノ酸を投与し, 経時的採血により得られたアポ蛋白の stable isotope の比率の変化から, アポ蛋白の turnover を算定する。このことにより各リポ蛋白の代謝動態を検討。

5. 脂肪負荷: 一定量の脂肪を経口負荷し, 経時的採血により, 食事由来のリポ蛋白の経時変化からリポ蛋白の動態を観察し, 併せて負荷脂肪の内容を変えることで, リポ蛋白の動態に及ぼす影響を観察する (平成8年度科研費)。

6. 抗高脂血症の新薬開発における第2相, 第3相の治験に参加

## III. 血液・造血管腫瘍

### 1. 分子生物学的解析

細胞周期関連遺伝子, 癌抑制遺伝子, 転座関連の融合遺伝子に関し検討を加え造血管悪性疾患の成因および正確な診断と予後の解析を行っている。

### 2. 分化誘導療法の基礎的研究

白血病細胞の分化誘導と細胞周期および細胞死の関連を研究している。

### 3. 造血管腫瘍に対する化学療法

JCOG の Lymphoma Study Group に参加し造血管腫瘍に対する治療成績の向上を目指している。

## IV. 神経機能研究

### 1. 糖尿病性末梢神経障害の研究

独自に開発した表在知覚検査器を用いて糖尿病患者を分析しその病態生理と末梢神経障害の病期分類の研究を行った結果, 初めて痛覚過敏期, 痛覚低下代償期, 知覚低下期に分けることができた。

### 2. 中枢神経機能の研究

脳梗塞後遺症及び慢性脳循環不全にともなう眩暈

の治療と再発予防の研究を行い、無症候性脳梗塞とよばれる病態を検討した。今回は特に脳血流を増加させる作用のある新しいカルシウム拮抗剤の効果について研究した。

### 3. 糖尿病および肥満の研究

基礎研究として遺伝性糖尿病ラットを用いて植物性リパーゼインヒビターの血清脂質と糖尿病に対する作用を研究した。また臨床的な効果も研究中である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Mochizuki S, Tanaka F, Takeda S, Suzuki F, Anzawa R, Ishikawa S, et al. Ischemic K<sup>+</sup> loss and H<sup>+</sup> efflux in isolated rat hearts. Dhalla NS, et al. eds. *The Heart Failure*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1995; 457-68.
- 2) Tada N, Kagami A, Sakamoto T, Mochizuki K, Iwasaki M, Nishide R. et. al. Characterization of remnant-like lipoprotein particles (RLP) separated by human anti-apo B-100 and anti-apo A-I monoclonal antibody-coupled immunoaffinity mixed gels: evidences as for RLP is a good substrate for lipoprotein lipases. In: *Proceeding of the Second International Symposium on Primary Prevention of Atherosclerotic and Thrombotic Diseases by Integration and Modern Medicine*. 1996; 209-14.
- 3) Duverger N, Rader D. J. (NIH), Ikewaki K, Nishiwaki M, Ishikawa T. (1st Department of Internal Medicine, National Defense Medical College), Sakamoto T, et al. Characterization of high density lipoprotein particles LpA-I and LpA-I: A-II isolated from humans with cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Eur J Biochem* 1995; 227: 123-9.
- 4) Ikewaki K, Zech L. A, Kindt M, Brewer Jr. H. B, Rader D. J. (NIH) Apolipoprotein A-II production rate is a major factor regulating the distribution of apolipoprotein A-I among HDL subclasses LpA-I and LpA-I: A-II in normolipidemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 306-12.
- 5) Ikewaki K, Nishiwaki M, Sakamoto T, Ishikawa T. (1st Department of Internal Medicine, National Defense Medical College), Fairwell T, Zech L. A. (NIH), et al. Increased catabolic rate of low density lipoproteins in humans with cholesteryl ester transfer protein deficiency. *J Clin Invest* 1995; 96: 1573-81.
- 6) Ikewaki K, Zech L. A, Brewer Jr. H. B, Rader D. J. (NIH). ApoA-II kinetics in humans using endogenous labeling with stable isotopes: slower turnover of apo A-II compared with the exogenous radiotracer method. *J Lipid Res* 1996; 37: 309-407.
- 7) Sasaki H, Iwasaki T, Kato, Tada N. High retinol/retinol-binding protein ratio in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1995; 310(5): 177-82.
- 8) Yamada H, Ochi K, Nakada S, Takahara S, Nemoto T, Horiguchi-Yamada J. Interferon modulates the messenger RNA of G1-controlling genes to suppress the G1-to-S transition in Daudi cells. *Mol Cell Biochem* 1995; 152: 149-58.
- 9) Horiguchi-Yamada J, Kinoshita T, Mochizuki K, Yamazaki Y, Mochizuki S. A 28-year old pregnant woman with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome: A case report. *Jikeikai Med J* 1996; 43: 67-75.
- 10) Rajavashisth TB (Harbor-UCLA Medical Center), Yamada H, Mishra NK (Harbor-UCLA Medical Center). Transcriptional activation of the macrophage-colony stimulating factor gene by minimally modified LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1591-8.
- 11) Ochi K, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Expression of G1-cyclins and cyclin A in acute myeloid leukemia. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 299-308.
- 12) Takeda N, Dixon IMC, Hata T, Elimban V, Shah KR, Dhalla NS: Sequence of alteration in subcellular organelles during the development of heart dysfunction in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 30 (Suppl): S113-S122.
- 13) Takeda N, Tanamura A, Iwai T, Hayashi Y, Nomura S. Mutations of myocardial mitochondrial DNA in diabetic patients. In: Dhalla NS, et al. eds. *Heart Hypertrophy and Failure*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1995: 59-66.
- 14) Golfman L, Takeda N, et al. Cardiac contractile failure and ultrastructural abnormalities during the development of diabetic cardiomyopathy. In: Dhalls NS, Takeda N, et al. eds. *The Failing Heart*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1995: 131-61.
- 15) Dixon IMC, Takeda N, et al. Remodeling of cardiac membranes during the development of congestive heart failure due to myocardial infarction.

In: Dhalls NS, Takeda N, et al. eds. The Failing Heart. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1995: 217-30.

- 16) Sethi R, Takeda N, et al.  $\beta$ -Adrenergic receptor mechanism in heart failure. In: Singal PK, et al. eds. Mechanisms of Heart Failure. Boston: Kluwer Academic Publ. 1995: 19-35.
- 17) Taniguchi M, Seki S, Suzuki F, Onodera T, Mochizuki S. A block of Cl/HCO<sub>3</sub> exchanger aggravates the incidence of reperfusion-induced ventricular arrhythmias. Circulation 1995; 92: I-451.
- 18) Taniguchi M, Takeda S, Suzuki F, Anzawa R, Mochizuki S. Pilsicainide HCl, a class Ic anti-arrhythmic agent, prevent intracellular Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, and H<sup>+</sup> accumulation during ischemia. Circulation 1995; 92: I-451.
- 19) 望月正武, 多田紀夫, 加々美明彦, 山田順子, 山崎泰範, ほか. 本態性高血圧患者における CET-50 (アラセプリル錠 50 mg) の臨床的検討. 新薬と臨床 1995; 44: 58-70. Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> and H<sup>+</sup> accumulation during ischemia. Circulation 1995; 92: I-451.
- 20) 中田秀二, 稲葉 敏, 鈴木史子, 田那村彰, 多田紀夫, 望月正武, ほか. 発熱, 関節痛を主訴とした 21 歳の女性一ケーススタディー. 臨床成人病 1995; 25(9): 1171-80.
- 21) 山崎泰範, 田那村彰, 中村 出, 岩井孝明, 越智慶子, 望月正武, ほか. 全身倦怠感, 動悸, 夜間褐色尿を訴えた一症例. 臨床成人病 1995; 25(2): 211-22.
- 22) 伊達太郎, 木下知子, 石木基夫, 江島正顕, 谷口正幸, 望月正武, ほか. 甲状腺線サルコイドーシスの 1 例. 日内会誌 1995; 84: 1743-4.
- 23) 谷口正幸, 望月正武, 衛藤義勝, 二階堂孝, 山口 裕, 酒田昭彦. Fabry 病の一部検例. 慈恵医大誌 1995; 110: 839-45.
- 24) 鈴木史子, 武田 聡, 谷口正幸, 望月正武. 摘出灌流心における低酸素時の Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 交換系の役割. 心筋の構造と代謝 1995; 17: 155-8.
- 25) 多田紀夫, 望月正武, 武田信彬, 浅野次義, 加藤光敏, 小原 誠, ほか. ベトリロール-L ゼカプセル長期投与における降圧効果と血清脂質・血糖値に及ぼす影響. 臨床と研究 1996; 73(4): 1015-23.
- 26) 阿久沢国一, 中野隆光, 関口育代, 下山真規子, 足立正一 (抗体研), 多田紀夫, ほか. レムナント様リポ蛋白-C (RPL-C) 測定法の基礎的検討と空腹時および食後の脂質検査への応用. 臨床病理 1995; 43: 1159-67.
- 27) 都島基夫, 秦 葭哉, 梶山悟郎, 板倉弘重, 寺本民生, 多田紀夫, ほか. 精製大豆レシチン (ソヤ・レシ

チン) の高脂血症に対する有用性評価— $\gamma$ -オリザノールを対照薬とした二重盲検比較試験—. Geriatric Medicine 1996; 34: 381-414.

- 28) 関 晋吾, MacLeod KT\* (\*National Heart & Lung Insititute, U.K.). 無酸素, 再酸素化による細胞内 Ca 動態, 特に Na/Ca 交換系への抑制効果について. 心筋の構造と代謝 1995; 17: 155-58.

## II. 総 説

- 1) Takeda N. Mitochondrial DNA mutations in diabetes mellitus and heart disease. Internal Medicine 34: 931-932. 1995.
- 2) Takeda N: Mitochondrial DNA mutations in diabetic heart. Diabetes Res Clin Pract 1996; 31: 31-4.
- 3) 谷口正幸, 矢部喜正\* (\*東邦大学医学部大森病院循環器診断センター). 冠動脈造影法と左室造影法. 谷口興一編. カレント内科 (5) 虚血性心疾患. 東京: 金原出版, 1996; 54-62.
- 4) 望月正武. Ca 拮抗薬. 臨床応用の実際. Medicament News 1996; 1499.
- 5) 多田紀夫. 高トリグリセライド血症をどう考えるか 5 「レムナント」 Prog Med 1996; 16: 279-286.
- 6) 多田紀夫, 阪本琢也, 阿久津寿江. 脳血管障害における脂質異常. 臨床成人病 1995; 25(10): 34-1240.
- 7) 阪本琢也, 岩崎雅文, 多田紀夫. 高脂血症治療の評価. 高コレステロール血症—一次予防および二次予防の成績—Medicina 1995; 32(4): 770-772.
- 8) 山田 尚. 急性骨髄性白血病. 臨床成人病 1995; 25: 1598-9.
- 9) 田中信夫, 中田秀二, 根本 忠, 稲葉 敏, 山崎泰範, 山田 尚. ライフスタイルの変遷と貧血. 臨床成人病 1996; 26: 87-91.
- 10) 浅野次義. ボディーコンポジションの解析—栄養評価としての体脂肪. 日本臨床栄養学会雑誌 1995; 17(1): 40-4.

## III. 学会発表

- 1) Taniguchi M, Seki S, Suzuki F, Onodera T, Mochizuki S. A block of Cl/HCO<sub>3</sub> exchanger aggravates the incidence of reperfusion-induced ventricular arrhythmias. American Heart Association 68th Scientific Sessions. Anaheim. Nov.
- 2) Seki S, Onodera T, Takeda S, Taniguchi M, Mochizuki S. A role of Cl/HCO<sub>3</sub> exchanger for the development of ischemia-reperfusion induced arrhythmias. The XV World Congress of the International Society for Heart Research. Prague. July.

- 3) Mochizuki S, Takeda S, Suzuki F, Taniguchi M. Myocardial ion regulation during ischemia and hypoxia. The XV World Congress of the International Society for Heart Research. Prague. July.
- 4) Tada N, Sakamoto T, Iwasaki M, Nishide R, Kagami A, Mochizuki S. et al. The effects of bezafibrate on remnant lipoproteins, separated directly from the serum by anti-apo A1 and anti-apo B-100 monoclonal antibody-coupled immunoaffinity mixed gels. XII th International Symposium on Drugs Affect Lipid Metabolism. Texas. Nov.
- 5) Ikewaki K, Rader D.J, Cain W, ZECH L.A, Usher D, Brewer Jr H.B. (NIH), et. al. Apo E Deficiency Markedly Impairs Metabolism of Apo B-48 and Lp (a), but not HDL. XII th International Symposium on Drugs Affect Lipid Metabolism. Texas. Nov.
- 6) Akutsu T, Tada N, Sakamoto T, Mochizuki S. The effects of heparin releasable lipoprotein lipase on remnant lipoproteins, separated directly from the serum by anti-apo A1 and anti-apo B-100 monoclonal antibody-coupled immunoaffinity mixed gels in diabetic and non-diabetic subjects. Asian-Pacific Congress on Vascular Disease Prevention. Singapore, March.
- 7) Horiguchi-Yamada J, Nemoto T, Ochi K, Takahara T, Yamada H. Changes of G1-kinase inhibitory genes during the TPA-induced monocytic differentiation. The 6th Conference on Differentiation Therapy. Israel. June.
- 8) Yamada H, Ochi K, Nakada S, Nemoto T, Takahara S, Horiguchi-Yamada J. Interferon modulates the expression of G1-controlling genes to suppress the G1-to-S transition in Daudi cells. The 6th Conference on Differentiation Therapy. Israel. June.
- 9) Takeda N, Hayashi Y, Nomura S, Iwai T, Tanamura A. Mitochondrial DNA mutations in heart diseases. Oscar Langendorff Symposium, Felbach. June.
- 10) Takeda N, Hayashi Y, Nomura S, Iwai T, Tanamura A. Mutations of mitochondrial DNA in cardiovascular disorders. XV World Congress of ISHR. Prague. July.
- 11) Takeda N, Hayashi Y, Nomura S, Iwai T, Tanamura A, Nagano M. Mitochondrial DNA mutations in diabetes mellitus. Workshop "Cardiovascular Alterations in Diabetes Mellitus". Budapest. July.
- 12) Takeda N, Tanamura A, Takeda A, Kato M. Mechanism of cardiomyopathy. 第12回 ISHR 日本部会. 大阪. 12月.
- 13) Takeda N, Ohta Y, Hayashi Y, Nomura S, Iwai T, Tanamura A. Cardiac hypertrophy and its regression in hypertensive patients. IV World Congress of ISAM. Chandigarh. Dec.
- 14) Ohta Y, Takeda N, Tanaka Y, Shikata C, Tanamura A, Iwai T. Cardiac manifestations in hyperthyroidism. IV World Congress of ISAM. Chandigarh. Dec.
- 15) 鈴木史子, 武田 聡, 谷口正幸, 望月正武. 低酸素時における  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  の役割. 第59回日本循環器学会総会. 名古屋. 4月.
- 16) 大山高令, 谷口正幸, 武田 聡, 鈴木史子, 安澤竜宏, 関 晋吾, ほか. 心筋虚血時の左心機能と Ca transient に対する Pimobendan の作用. 第60回日本循環器学会総会. 大阪. 3月.
- 17) 関 晋吾, 石木基夫, 三好 邦, 谷口正幸, 望月正武. 摘出灌流心における虚血, 再灌流時の細胞内 Ca 動態と収縮性への影響. 第60回日本循環器学会総会. 大阪. 3月.
- 18) 中田秀二, 越智慶子, 高原 忍, 稲葉 敏, 山田順子, 山崎泰範, 山田 尚. Roxithromycin は HL60 において多核の細胞を誘導してその増殖を抑制する. 第57回日本血液学会総会. 名古屋. 6月.
- 19) 浅野次義, 花房辰哉. 糖尿病性末梢神経障害の長期例に認められた圧触覚過敏の分析. 第36回日本神経学会総会. 名古屋. 5月.
- 20) 浅野次義. (イブニングセミナー) 糖尿病性末梢神経障害の治療における神経機能と表在知覚-ARI 投与を中心として-. 第38回日本糖尿病学会年次学術集会. 大宮. 5月.

#### IV. 著 書

- 1) Ikewaki K, Shige H, Nakajima K, \*Nakamura H. (\*1st Dep. of Internal Medicine, National Defense Med. Coll.). Postprandial remnant-like particles and coronary artery disease. In: Woodford FP, Davignon J, Sniderman A, eds. Atherosclerosis X: proceedings of the 10th International Symposium, Montreal, October, 1994. Amsterdam: Elsevier, 1995: 200-202.
- 2) Horiguchi-Yamada J, Ochi K, Nakada S, Takahara T, Sekikawa T, Mochizuki S. Changes of G1-kinase inhibitory genes during TPA-induced monocytic differentiation. In: Waxman S, ed. Differentiation therapy. Rome: Ares-Serono

Symposia, 1995: 241-5.

- 3) 望月正武, 武田 聡, 谷口正幸. 狭心症—トピック—ス—虚血心筋における生化学的变化. 和田 攻, ほか編. 狭心症と気管支喘息, 一診断と治療の最前線—. 東京: メディカル葵出版, 1995: 71-80.
- 4) Yamada H, Ochi K, Sekikawa T, Nemoto T, Horiguchi-Yamada J, Mochiziki S. Interferon modulates the expression of G1-to S controlling genes to suppress the G1-to S transition. In: Waxman S, ed. Differentiation therapy. Rome: Ares-Serono Symposia, 1995: 227-31.
- 5) 浅野次義. 筋電図の加齢変化. 永野 允, 藤沢 冽編. 老年病診療 Q&A. 名古屋: 六法出版社, 1995; 23: 26-9.

## V. その他

- 1) 多田紀夫. コレステロールと冠動脈疾患 (国際シンポジウム). 日経メディカル 1995; 4 (別冊): 4-5.
- 2) 多田紀夫. 国民皆保険のなかで. 慈大新聞 1995; 488: 5.
- 3) 加藤光敏. 心筋症ハムスターにおける ADP・ATP 担体蛋白の分子生物学的解析. 平成 7 年度科学研究費補助金一般研究 (C) 研究成果報告書. 平成 8 年 3 月.
- 4) 浅野次義. 脳血管障害とめまいについて—内科の立場から. 臨床のあゆみ 1995; 17: 22.
- 5) 浅野次義. 私の治療—めまい/その 1. 臨床のあゆみ 1995; 31: 1685-87.

## 第三病院内科学講座第 1

教授: 田中 照二	消化器病学
助教授: 永山 和男	消化器病学
講師: 小笠原久隆	消化器病学, 肝分子生物学
講師: 溝呂木ふみ	血液病学
講師: 成宮 徳親	消化器病学
講師: 大西 明弘	臨床薬理学, 消化器病学
講師: 井上 冬彦	消化器病学
講師: 坪井 良真	肝臓病学

## 研究概要

### I. 肝再生, 肝細胞増殖に関する研究

1) 前肝癌細胞, 肝癌細胞の肝細胞増殖因子 (HGF) に対する増殖応答能に関する研究: 肝細胞癌は肝硬変に合併することが多く, また, 肝硬変では半数以上の例に血中 HGF の増加がみられる。従って, HGF が前肝癌病変, 肝癌病変の増殖を促進するかどうか明らかにすることは重要と思われ, 昨年度に継続して検討した。その結果, HGF は 3'-Me-DAB 誘発前肝癌病変の DNA 合成を有意に増加させた。一方, 肝細胞癌は, HGF レセプターを発現していたが, HGF により有意な DNA 合成の促進または抑制を示さなかった。

2) 肝細胞増殖とインスリン受容体基質蛋白質 (IRS) に関する研究: IRS のリン酸化は, 細胞増殖の促進に関与しているが, IRS には IRS-1 と IRS-2 の 2 つが存在し, それらの機能を明らかにする目的で, IRS-1 欠損マウスを用いて, 肝切除後の ODS, PI3' キナーゼ活性を測定した。IRS-1 欠損マウスでは, IRS-1 非欠損マウスとほぼ同様の変動を示し, IRS-2 が代償的に働くことが推察された。

### II. 門脈循環に関する研究

昨年と同様に, 慢性肝疾患における肝循環動態の変化の解明のために, 有効肝血流量, 心拍出量, 循環血液量の変化を同時に測定・評価可能な ICG 血中濃度測定器の臨床的実用化について, 精度, 条件など細部の検討を行った。また, これまで教室で開発し, 肝疾患の病態の解明に用いてきた数種類の肝循環の評価方法を対象として, これら測定法の開発の意義と臨床的有用性という観点から, 従来の成績を検討整理し, さらなる方法論の考案と機器の開発が重要であることを示した。

### III. 肝硬変患者における水利尿不全と門脈圧亢進症における内因性ホルモンに関する研究

1) 肝硬変患者におけるバゾプレシン V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (OPC-31260) の水利尿効果について

腹水を伴う非代償性肝硬変患者では、水およびナトリウムの貯留傾向が知られている。肝硬変患者での水貯留傾向の原因の一つとして、バゾプレシンの V<sub>2</sub> 受容体を介する抗利尿作用が考えられている。経口投与可能な非ペプチド型バゾプレシン V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (OPC-31260) を用いて、健康人群と肝硬変患者群での水利尿効果を比較検討した。肝硬変群では健康人群に比べ、小さいが有意な水利尿効果が認められ、肝硬変の腹水管理に有用と思われた。

2) マイクロダイアリシス法による門脈循環血中カテコールアミンの変動について

持続測定が可能となり、門脈結紮に伴い門脈循環血中カテコールアミンが結紮前の5倍に上昇し、圧亢進に一部影響していることが明らかとなった。

### IV. 原発性肝細胞癌に関する研究

1) 細胞内では多くの蛋白質が、Ubiquitin (Ub) が関与する蛋白質分解系で選択的に分解されている。医化学教室で開発された immuno-assay 系を用いて、肝疾患患者の血清および針生検組織の multi Ub chain, free Ub の測定を行い、肝癌と Ub 系の関連を検討し、肝癌における特定の multi Ub 化反応亢進が推定された。

2) 肝細胞癌に対するエタノール注入療法 (PEIT) の治療効果判定を兼ね備えた造影剤混合エタノール注入療法 (CM-PEIT) を施行し、従来よりの効果判定法 (造影 CT, 血管造影) と比較し、CM-PEIT の治療効果判定法としての有用性を示した。

### V. 胃潰瘍・食道胃静脈瘤に関する研究

1) 出血性胃潰瘍の破綻動脈を組織学的に検討すると、急性潰瘍では動脈が筋層から流入した直後の平均 4.4 mm の粘膜下層にあり、慢性潰瘍では漿膜側の動脈が出血源であり、それぞれの破綻動脈の形状に則した内視鏡的止血アプローチが必要と考えられた。

2) バゾプレシン V<sub>1</sub> 拮抗薬は、エタノール投与後に生じる胃粘膜深部病変の割合を減少させ、胃粘膜血流の低下を抑制する効果があった。

3) 赤外線電子スコープ (IREE) の観察下に内視鏡的粘膜切除術 (EMR) を行い、EMR 部をマイクロアンギオグラフィーで観察した。IREE では粘膜下層の動・静脈の情報が得られ、EMR の切除範囲が

15 mm 以上で血管の損傷率が 85.7% と高くなった。

4) 胃静脈瘤に対しバルーン下逆行性経静脈的塞栓術 (BRTO) を施行後の胃粘膜を観察すると、全例に胃静脈瘤直上に「うろこ状」の発赤がみられたが、周囲の胃粘膜のうっ滞はみられず、10 例中 2 例に BRTO 後、食道静脈瘤の増悪がみられた。

### VI. 大腸疾患に関する研究

1) 大腸癌についての研究：大腸進行癌へのメインルートの解析を、早期癌の形態に加え病変部位の因子を加味して行ったところ、進行癌の少ない横行結腸や下行結腸では表面型由来、進行癌の多い直腸では隆起型由来が多く、進行癌のメインルートは部位によって形態が異なる可能性が示唆された。

2) クロウン病における研究：クロウン病に対する最適な栄養療法の方法を開発している。成分栄養剤減量の方法としては、300 kcal ずつ緩解を条件に行うのがよいが、CRP だけでなくシアル酸も正常な時に減量するのが、より緩解維持効果があった。また、再燃の指標としては、CRP よりもシアル酸が鋭敏な例が多かった。

クロウン病における出血予防効果は、栄養療法単独では不十分な例が多かったが、ステロイドホルモンとの併用は有効であった。

3) 原発性硬化性胆管炎を合併する潰瘍性大腸炎の特徴に注目し、経過観察中である。

### VII. 臨床血液学に関する研究

1) 人口の高齢化と共に増加すると考えられる 70 歳以上の多発性骨髄腫 (MM) の高齢患者について検討し、高齢者 MM には他の悪性腫瘍の合併が稀でないこと、非高齢者 MM に比べ血清アルブミン値が低いこと、血清アルブミン値、血清尿素窒素、初回治療に対する反応、骨溶解病変などが予後因子となることなどを報告した。

2) 脾摘後白血病化した原発性骨髄線維症について報告した。

3) Cytarabin ocfosfate と 6-mercaptopurine 経口投与により完全寛解に至った骨髄異形成症候群を報告した。

4) Lymphoma Study Group の臨床試験に参加し、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫の治療成績の向上に努力した。

## 研究業績

### I. 原著論文

1. 肝再生, 肝細胞増殖に関する研究
  - 1) 古坂明弘, 田中照二, 西山正輝(生化学第2). 肝細胞増殖におけるインスリン受容体基質蛋白質(IRS-1)の役割とシグナル伝達. 消化器科 1995; 20(4): 252-9.
  - 2) Shiratori M\*, Michalopoulos G\*, Shinozuka H\*, Singh G\*, Ogasawara H, Katyal SL\*(\*Univ. of Pittsburgh School of Med.). Hepatocyte growth factor stimulates DNA synthesis in alveolar epithelial type II cells in vitro. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1995; 12: 171-80.
  - 3) Ogasawara H, Hiramoto J, Shirahama K, Takahashi M, Nagayama K, Tanaka T, et al. Hepatocyte growth factor stimulates the growth of hepatocytes in altered foci and hyperplastic nodules induced by chemical hepatocarcinogens in rats. *Intern Hepatol Commun* 1995; 3: 296-304.
  - 4) Furusaka A, Nishiyama M (Dept. of Nutrition), Nishimaki H, Ogasawara Y\*, Tamemoto H\*, Tanaka T (\*Dept. of Internal Med. II), et al. Ornithine decarboxylase induction during liver regeneration in IRS-1-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216(1): 284-90.
2. 門脈循環に関する研究
  - 1) 永山和男, 猫橋俊文, 比屋根 学, 田中照二. 肝内動・門脈短絡(A-P shunt), 肝内動・静脈短絡. *日本臨床* 1995; 8: 210-3.
  3. 肝硬変患者における水利尿不全と門脈圧亢進症における内因性ホルモンに関する研究
    - 1) Yamamura Y<sup>1)</sup>, Ohnishi A, Orita Y<sup>2)</sup>, Nakamura S<sup>1)</sup>, Yamashita T<sup>1)</sup>, Mori T<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., <sup>2)</sup>School of Allied Health Sciences), et al. Water diuresis induced by a nonpeptide vasopressin V<sub>2</sub>-receptor antagonist, OPC-31260. *Neurohypophysis* 1995; 627-34.
    - 2) Murakami S, Bernard JF\*, Branch RA\*, Sabra R\* (\* Univ. of Pittsburgh School of Med.). Adenosine does not mediate renal sodium retention and peripheral vasodilation elicited by partial portal vein ligation in rats. *Hepatology* 1996; 23(2): 346-52.
  4. 原発性肝細胞癌に関する研究
    - 1) 込山賢次, 立木成之, 武隈吉房, 猫橋俊文, 阿部俊夫, 田中照二, ほか. 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法(TAE)によって引き起こされる末梢血リンパ球のインターロイキン2レセプターβ鎖発現の抑制. *肝臓* 1995; 36(8): 477-83.

- 2) 田中照二. 肝硬変における肝細胞癌合併の成因—肝硬変症のエポキシドヒドロラーゼ活性の変動—. *三共生命科学振興財団研究報告集* 1995; 8: 159-66.
5. 胃潰瘍・食道胃静脈瘤に関する研究
  - 1) 岩崎仁彦. ポリドカノール局注による胃粘膜変化の基礎的, 臨床的検討. *慈恵医大誌* 1995; 110(5): 741-55.
  6. その他
    - 1) 比屋根 学, 永山和男, 小野寺早葉子, 平本 淳, 古坂明弘, 田中照二, ほか. C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法について—教室の成績と効果判定の早期予測について—. *多摩消化器シンポジウム誌* 1995; 9(1): 63-7.
    - 2) 田中照二, 猫橋俊文, 武隈吉房, 増井良臣. B型原発性肝細胞癌の臨床統計的研究—C型, BC型, NBNC型との比較—. *日本臨床* 1995; 53(Suppl): 680-6.
    - 3) 比屋根 学, 永山和男, 小野寺早葉子, 平本 淳, 高橋正明, 田中照二, ほか. 脈波分光法に基づくICG濃度測定装置の検討—フィンガーピース型とイヤピース型の比較—. *薬理と治療* 1995; 23(Suppl 3): 75-81.

### II. 総説

- 1) 大西明弘, 石崎高志(国立病院国際医療センター研究部). 老年者の肝機能と薬物療法. *老年消化器病* 1995; 7(1): 31-7.
- 2) 大西明弘, 田中照二, 戸田剛太郎(内科学第1). 肝不全・腎不全と抗生物質. *総合臨床* 1995; 44(6): 1600-5.
- 3) 永山和男, 比屋根 学. 肝不全の薬物療法. *J Clin Rehabil* 1995; 4(9): 869-72.
- 4) 大西明弘, 石崎高志(国立病院国際医療センター研究部). カルシウム拮抗薬の臨床薬理学的特徴. 矢崎義雄, 遠藤政夫編. *カルシウム拮抗薬*. 東京: 医薬ジャーナル 1995; 215-22.
- 5) Ohnishi A, Ishizaki T (Res. Inst., Int. Med. Cent.). Careers in clinical pharmacology: present status and future academic perspectives in Japan. *TiPS* 1996; 17: 45-7.

### III. 学会発表

- 1) 大西明弘. (シンポジウム)高齢者の臨床薬物動態の特徴. 第24回日本医学会総会. 名古屋. 4月.
- 2) 成宮徳親, 丸山達志, 宮島浩人, 門田晴秀, 鶴田由美, 田中照二, ほか. 赤外線電子スコープを用いた内視鏡的粘膜切除術についての基礎的検討. 第49回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜. 5月. [*Gastroenterol Endosc* 1996; 38(1): 174]
- 3) 杉本 泉, 成宮徳親, 丸山達志, 宮島浩人, 門田晴秀, 田中照二, ほか. パソプレシン(V<sub>1</sub>)受容体拮抗



- 薬のエタノール潰瘍に対する潰瘍形成抑制効果—胃粘膜血流と組織学的検討—, 第 81 回日本消化器病学会総会, 横浜, 5 月.〔日本消化器病学会雑誌 1995; 92 (Suppl): 490〕
- 4) 鶴田由美, 成宮徳親, 丸山達志, 佐藤博光, 常喜真理, 田中照二, ほか. 内視鏡像からみた胃悪性リンパ腫の検討. 第 60 回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 東京, 6 月.
  - 5) 溝呂木ふみ, 福味禎子, 田中照二. 高齢者多発性骨髄腫の臨床的検討. 第 57 回日本血液学会総会, 名古屋, 6 月.
  - 6) 河合文平, 大西明弘, 原田 誠, 松尾 厚, 井上智雄, 田中照二. 門脈狭窄に伴う門脈血中の遊離型カテコールアミン濃度の変動—マイクロダイアリシス法による微量測定—. 第 31 回日本肝臓学会総会, 福岡, 7 月.〔肝臓 1995; 36(Suppl 1): 290〕
  - 7) 武隈吉房, 猫橋俊文, 三條明良, 阿部俊夫, 込山賢次, 田中照二, ほか. 水溶性造影剤混合エタノール注入療法 (CM-PEIT) による肝細胞癌の治療. 第 31 回日本肝癌研究会, 福岡, 7 月.
  - 8) 成宮徳親, 岩崎仁彦, 常喜真理, 佐藤博光, 小田切理純, 田中照二, ほか. 内視鏡的粘膜切除術が粘膜下層血管に及ぼす影響について—赤外線電子スコープを用いての実験的検討—. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 9 月.
  - 9) 杉本 泉, 成宮徳親, 丸山達志, 鶴田由美, 佐藤博光, 田中照二, ほか. バルーン下逆行性経静脈的塞栓術後の胃静脈瘤の経時的変化について. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 9 月.
  - 10) 小田切理純, 成宮徳親, 杉本 泉, 鎌倉広俊, 武内力, 田中照二, ほか. バソプレシン  $V_1$  受容体拮抗薬のエタノール起因性胃粘膜障害の抑制効果—各種エタノール濃度による検討—. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 9 月.
  - 11) 成宮徳親, 鎌倉広俊. (シンポジウム) 破綻動脈からみた出血性胃潰瘍ハイリスク例についての検討. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 9 月.
  - 12) 永山和男. (宿題報告) 肝疾患における肝循環変化の評価法の開発とその意義. 第 112 回成医会総会, 東京, 10 月.
  - 13) 猫橋俊文, 阿部俊夫, 込山賢次, 三條明良, 武隈吉房, 田中照二, ほか. 大型肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法の有用性. 第 112 回成医会総会, 東京, 10 月.
  - 14) 大西明弘, 河合文平, 原田 誠, 松尾 厚, 井上智雄, 田中照二. 肝硬変の門脈血液凝固能と内因性ホルモン環境の変化: 全身循環との比較検討. 第 30 回日本肝臓学会東部会, 横浜, 10 月.〔肝臓 1995; 36(Suppl 2): 68〕
  - 15) 杉本 泉, 成宮徳親, 丸山達志, 宮島浩人, 鶴田由美, 田中照二, ほか. エタノール潰瘍におけるバソプレシンの役割 ( $V_1$  レセプターアンタゴニストとアゴニストのエタノール潰瘍に対する影響). 第 37 回日本消化器病学会大会, 名古屋, 11 月.〔日本消化器病学会雑誌 1995; 92 (Suppl): 1614〕
  - 16) 大西明弘. バソプレシン  $V_2$  受容体拮抗薬の臨床. 第 38 回日本腎臓学会学術総会, 東京, 11 月.
  - 17) Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A, Kawai B, Harada M, Tanaka T, et al. Aquaretic effect of a potent, orally active, nonpeptide  $V_2$  antagonist in cirrhosis. '96 IASL Biennial Scientific Meeting. Cape Town, Feb.

#### IV. 著 書 (分担執筆)

- 1) 田中照二. 肝・胆道・膵疾患 (5 グリコーゲン病～11-2 ビリルビン代謝異常症). 戸田剛太郎編集. 内科学書 第 4 版. 東京: 中山書店, 1995: 1627-32.

#### V. その他

- 1) 福味禎子, 溝呂木ふみ, 松尾 厚, 佐藤博光, 阿部俊夫. Cytarabine Ocfosfate と 6-mercaptopurine の経口投与により完全寛解に至った骨髄異形成症候群の 1 例. 癌と化学療法 1995; 22(7): 945-8.
- 2) 石戸浩之, 井上冬彦, 中谷慶章, 杉坂宏明, 永山和男, 田中照二. 術後再発時に直腸にアフタ様病変を認めた回盲部単純性潰瘍の 1 例. 消化器内視鏡の進歩 1995; 47: 198-9.

## 第三病院内科学講座第 2

教授：岡野 弘 呼吸器病学  
助教授：外丸 晃久 循環器病学  
講師：田井 久量 呼吸器病学  
講師：吉村 邦彦 呼吸器病学

### 研究概要

#### I. 呼吸器病学に関する研究

##### 1. 肺アスペルギルス症の免疫学的研究

肺アスペルギローマに対する生体の免疫学的応答として、主として I 型及び II 型のアレルギー機序の関与が認められている。III 型としての沈降抗体反応が肺アスペルギローマの診断上、有用であることは既に報告した。肺アスペルギローマ患者では、アスペルギルス抗原刺激により、高率にリンパ球幼若化反応を示すことなどより細胞性免疫応答の成立も示唆される。病態への関与について検討中である。

##### 2.

びまん性汎細気管支炎 (DPB) 発症機序の検討 気道上皮細胞で発現される CFTR および CC10 遺伝子の変異の有無につき、DPB 患者の genomic DNA を用い検討した。ΔF508 を含む欧米で頻度の高い CFTR 遺伝子の 32 変異は、解析対象 DPB 全例において陰性であった。また、日本人 CF 症例に見出された CFTR 変異 D979A も、対象 DPB 患者には認められなかった。一方、Clara 細胞から分泌される抗炎症性蛋白 CC10 の遺伝子に関しても、DPB 患者ではアミノ酸をコードする塩基配列には全く異常は検出されなかった。さらに、DPB 患者と健常者の気道上皮細胞で発現される mRNA の質的差異を比較検討するため、differential display 法を用いて解析中である。

##### 3.

肺細胞の遺伝子発現に対する nicotine の作用 nicotine の肺細胞に対する遺伝子発現の制御を解明するため、HS-24 培養気道上皮細胞を用いて mRNA differential display 法により検討し、発現が増強される複数の遺伝子を cloning した。

##### 4. 慢性気管支喘息患者の局所換気変化および吸入薬剤分布に関する核医学的研究

慢性気管支喘息患者の  $\beta$  刺激剤定量噴霧器吸入時の局所換気変化を、 $^{81m}\text{Kr}$  換気シンチグラフィにより経時的に観察し、増悪例を認めた。この増悪領域と障害気道部位の関係をみると、末梢気道障害部位で有意に換気が増悪していた。また、 $^{99m}\text{Tc}$ -HSA

エロソル吸入シンチグラフィを用いて吸入薬の中樞気道沈着率を求めたところ、換気障害度が大きいほど沈着率が高かったが、呼吸機能とは相関がみられなかった。(放射線科 川上憲司教授の指導による。)

##### 5. 特発性肺線維症 (IPF) の肺癌合併についての mRNA differential display 法による解析

IPF のとくに前癌病変としての遺伝子変化を解明することを目的とし mRNA differential display kit を使用し、正常組織と IPF 病変部、癌部と発現量の差の見られた遺伝子のクローニングを行っている。

##### 6. 肺抗酸菌症患者における抗酸菌感染自然抵抗遺伝子異常の研究

抗酸菌感染に対する自然抵抗性に関与する遺伝子 Nramp の肺抗酸菌症患者と正常人における遺伝子変化、及び polymorphism を検討している。

##### 7. 肺線維症マウスにおける肺内異所性骨化と bone morphogenetic proteins の遺伝子発現

肺線維症症例で肺内異所性骨化が高率に認められ、骨形成に線維化との関連が示唆されている。Bone morphogenetic proteins (BMPs) は骨化の誘導因子のほか、近年骨以外の形態形成への役割も推察されている。我々は、線維化に伴う組織再構築と異所性骨化における肺内 BMP 遺伝子発現に関して、マウスのプレオマイシン (BLM) 肺線維症モデルを用い検討した。その結果 BMP-2, 3, 4, 6, 7 は肺の線維化ないし異所性骨化の過程に直接は関与していないと考えられる。

#### II. 循環器病学に関する研究

##### 1. Lp(a) と冠動脈硬化症に関する研究

冠動脈造影で虚血性心疾患と診断された 169 例につき冠動脈造影の所見より求めた Coronary Score とリスクファクターである Lp(a)、コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、TG、動脈硬化指数につきその相関を求めた。更に 87 例については 2 度目の冠動脈造影との対比より progression, no change, regression 群に分類しリスクファクターとの関連を検討した。結論は、1) 冠動脈硬化症の進展には Lp(a) の関与が大で、特に Lp(a) 濃度 30 mg/dl 以上で動脈硬化の進展例及び多枝病変例が有意に多かった。2) 動脈硬化指数 4 以上での冠動脈硬化進展が確認され、進展阻止、退縮に際しては 4 未満への積極的なコントロールの必要性が示唆された。3) 冠動脈硬化の危険因子として血清 Lp(a) 濃度が他の脂質の危険因子よりも重要であると思われた。

## 2. PTCA 及び Stent 療法に関する研究

PTCA 開始以来約 40 例の症例を経験している。このうち Palmaz-Schatz stent, Wiktor stent, Gianturco-Roubin stent 等の症例が徐々に増加している。各々その特徴により使い分けている。stent の症例報告を地方会レベルで行った。

## 3. 拡張型心筋症の左室弛緩, 充満障害に対して collagen matrix remodeling の影響に関する研究

26 例の拡張型心筋症につき心臓カテーテルより得られた種々のパラメーター及び左室心筋生検標本よりコンピューターを使用した画像処理により心筋繊維化率, 筋原繊維率, Orthogonal 繊維化率, 心筋細胞肥大につき各パラメーターとの相関を求め, 以下の結論が得られた。1) 25% 以上の高度繊維化群は低度繊維化群に対し EDP の上昇, 左室充満障害を認めた。2) 低度繊維化群においては Orthogonal collagen fiber の差が左室充満障害を規定した。これは左室コンプライアンスの差によるものと思われた。拡張型心筋症においては繊維化率のみでなく collagen matrix remodeling の違いが左室コンプライアンスに影響を与えていると考えられた。3) コンピューターによる画像解析は従来の方法に比べ, 簡便, 迅速に繊維化の測定が可能で有用である。

## 4. 心房細動と除細動維持予測因子としての赤沈値の研究

心房細動患者 52 名につきコレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪, 空腹時血糖, 赤沈値さらにホルター心電図よりの一日総心拍数, UCG による左房経, 左室駆出率, 心電図による細動波高, 罹病期間などを心房細動持続群と除細動群と比較検討し以下の結論が得られた。罹病期間と赤沈値にのみ 2 群間に有意差を認めその他の因子は有意差を認めなかった。従って罹病期間が短く, 赤沈値が亢進している症例では除細動の確率が高く, 予測因子となりうる可能性が示唆された。

## 5. ペースメーカー植え込みによる心交感神経についての研究

引き続きペースメーカー植え込み前後の MIBG 心筋シンチグラムによる心交感神経の活動の差について症例の蓄積中である。

## 6. 高トリグリセライド血症におけるアポリポ蛋白質 E phenotype の頻度についての研究

原発性 TG 血症患者 (TG > 200 mg/dl) 100 名につきアポ E phenotype を 10 名の高度な TG 血症を呈するインスリン非依存性糖尿病患者のそれと比較しつぎの結論が得られた。1) 原発性高 TG 血症患者

を中等度, 高度に分類しアポ E phenotype の頻度を比較すると, 高度群で有意にアポ E4/3 が多かった。ε 4 allele が高度な高 TG 血症の発生に関与している可能性が示唆された。2) 高度な高 TG 血症を合併した NIDDM 患者では ε 4 allele を持つものは見いだせなかった。従って NIDDM 患者と原発性 TG 血症患者では高度な TG 血症発症の機序が異なる可能性が考えられた。

## 研究業績

### I. 原著論文

#### 吸器病学に関する研究

- 1) 岡野 弘, 竹田 宏, 岡田明子, 宮下吉弘, 秋山一夫, 田井久量. 肺アスペルギルス症の治療. 日胸臨床 1995; 54: 189-99.
- 2) 青木 薫, 大坪浩一郎 (東京老人総合研究所), 吉村邦彦, 斎木茂樹 (聖路加国際病院), 田井久量, 岡野 弘. 高齢者気管支喘息の剖検肺における気道病変の検討. 日胸疾患誌 1995; 33: 1421-29.

#### 循環器病学に関する研究

- 1) Tomaru A, Imahara S, Goto Y, Miura S, Baba J, Takikawa K, et, al. Coronary artery ectasia and poor left ventricular contraction, A case report and Literature Review. Jikeikai Med. J. 1995; 42: 215-22.
- 2) 吉川 誠. 虚血性心疾患に対する handgrip 負荷による血行動態の再評価ならびに diltiazem と Isosorbide dinitrate の効果. 慈恵医大誌 1995; 110: 403-23.
- 3) 吉川 誠. カテコラミン剤の大量投与に対して改善無効であった心不全にアムリノンの有用性を認めた一症例. Ther Res 1995; 17: 101-03.
- 4) 我妻賢司, 矢部喜正\*, 中野 元\*, 内田俊彦\*, 谷口正幸\*, 蒲野俊雄\* (\*東邦大学). 血管内エコーを用いた DCA の拡張効果とその経時的変化についての検討 - Vessel Expansion の果たす役割 -. Ther Res 1995; 16: 23-33.

### II. 総 説

- 1) 外丸晃久. 心不全の薬物療法. 臨床リハ 1995; 4: 566-73.
- 2) 外丸晃久. 冠不全の薬物療法. 臨床リハ 1995; 4: 667-71.
- 3) 吉村邦彦, 児島 章. 嚢胞性線維症に対する遺伝子治療. 最新医学 1995; 増刊号: 160-73.
- 4) 吉村邦彦, 青木 薫, 萩原千恵子. 肺細胞と機能: 炎症性肺疾患の理解のために: 好中球. 最新医学 1995; 50: 2117-24.

- 5) 吉村邦彦, 安齋千恵子. 嚢胞性線維症. 日本臨牀 1996; 54: 825-33.
- 6) 竹田 宏, 田井久量. 呼吸不全の薬物療法. 臨床リハ 1995; 4: 960-4.
- 7) 我妻賢司, 矢部喜正. 循環器疾患・State of Arts 冠動脈起始異常症. 医学のあゆみ 1996; 767-71.
- 8) 萩原千恵子, 吉村邦彦. 肺のガス交換とその障害. 臨床リハ 1995; 4: 453-7.

### III. 学会発表

- 1) 石井慎一, 田井久量, 長澤 博, 岡島直樹, 竹田 宏, 秋山一夫, ほか. 肺抗酸菌感染症における血清 CA19-9 値の検討. 第 70 回日本結核病学会. 名古屋. 4 月. [結核 1995; 70: 226]
- 2) 吉村邦彦. ヒト好中球エラスターゼ遺伝子 5' 領域の 53 bp 反復塩基配列のエンハンサー機能. 第 35 回日本胸部疾患学会総会. 名古屋. 5 月. [日胸疾会誌 1995; 33: 147]
- 3) 菊地一郎, 田井久量, 岡野 弘, 島田孝夫, 川上憲司.  $\beta$  刺激剤による局所的換気増悪の機序について. 第 35 回日本胸部疾患学会総会. 名古屋. 5 月. [日胸疾会誌 1995; 33: 202]
- 4) 玉利真由美, 内田幸作\*, 長竹正明\*, 高橋 隆\* (\*愛知がんセ), 岡野 弘. 肺小細胞癌でみられた第 3 染色体短腕 p 22-21.3 のホモ欠失領域からの候補癌抑制遺伝子の単離. 第 35 回日本胸部疾患学会総会. 名古屋. 5 月. [日胸疾会誌 1995; 33: 148]
- 5) 竹田 宏, 田井久量, 長澤 博, 秋山一夫, 石井慎一, 岡野 弘. 肺抗酸菌症患者にみる肺アスペルギローマに免疫学的反応の検討. 第 35 回日本胸部疾患学会総会. 名古屋. 5 月. [日胸疾会誌 1995; 33: 300]
- 6) 青木 薫, 齋木茂樹(聖路加国際病院), 吉村邦彦, 田井久量, 岡野 弘. 肺内異所性骨化の機序に関する検討. 第 35 回日本胸部疾患学会総会. 名古屋. 5 月. [日胸疾会誌 1995; 33: 151]
- 7) Yoshimura K, Handelin BL, Kojima A, Tai H, Okano H. The frequent mutation of the CFTR gene are not observed in Japanese individuals with diffuse panbronchiolitis. ATS/International Conference. Seattle. May.
- 8) Aoki K, Ootubo K, Saeki S, Tai H, Okano H. Histological Evaluation of the Bronchial Tissue from Aged individuals with Bronchial Asthma. ATS/International Conference. Seattle. May.
- 9) Kikuchi I, Shimada T, Uchiyama M, Mori U, Kawakami K, Tominaga S. Evaluation of regional deterioration of ventilation due to beta stimulant inhalation therapy by Kr-81m ventilation study. The Society of Nuclear Medicine 42nd Annual Meeting. Minneapolis. Jun.
- 10) 萩原千恵子, 秋山一夫, 石井慎一, 青木 薫, 玉利真由美, 菊地一郎, ほか. 慢性好酸球肺炎の一例. 第 27 回慈大呼吸器疾患研究会. 東京. 6 月.
- 11) 青木 薫, 牛尾龍朗, 竹田 宏, 田井久量, 岡野 弘, 鈴木英之, ほか. Bronchial atresia の 2 例. 第 77 回成医会第三支部例会. 東京. 6 月.
- 12) 玉利真由美, 萩原千恵子, 宮下吉弘, 秋山一夫, 石井慎一, 青木 薫, ほか. 肺カルチノイドの一例. 第 28 回慈大呼吸器疾患研究会. 東京. 9 月.
- 13) 玉利真由美, 田井久量, 萩原千恵子, 宮下吉弘, 秋山一夫, 石井慎一, ほか. 両下肢に腫瘤型筋病変を認めたサルコイドーシスの 1 例. 第 128 回日本結核病学会関東支部・第 117 回日本胸部疾患学会関東地方合同学会. 茨城. 11 月.
- 14) 三穂乙哉, 馬場 潤, 瀧川和俊, 工藤 眞, 鈴木康弘, 外丸晃久, ほか. 拘束性心機能障害を呈したアルコール多飲者の一症例. 第 17 回心筋生検研究会. 東京. 11 月.
- 15) 山崎辰男, 馬場 潤, 瀧川和俊, 工藤 眞, 我妻賢司, 吉川 誠, ほか. 右胸心(内蔵逆位)の右冠動脈(形態学的左前下行枝)病変に対し経皮的冠動脈形成術(PTCA)を施行した一症例. 第 78 回成医会第三支部例会. 東京. 12 月.
- 16) 山崎辰男, 馬場 潤, 瀧川和俊, 工藤 眞, 我妻賢司, 吉川 誠, ほか. Dextrocardia (situs inversus) の RCA (morphologic LAD) lesion に対し PTCA を施行した一症例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第 158 回学術集会. 東京. 12 月.
- 17) 井上 肇, 須江洋幸, 吉川 誠, 三穂乙哉, 山崎辰男, 瀧川和俊, ほか. 慢性心房細動の一般外来での薬物による除細動の簡易な指標(特に赤沈値)について. 第 30 回日本成人病学会. 東京. 1 月.
- 18) 工藤 眞, 山崎辰男, 外丸晃久, 馬場 潤, 瀧川和俊, 我妻賢司, ほか. 分岐部病変に Wiktör stent を用いた二症例. 第 159 回日本循環器学会関東甲信越地方学術集会. 東京. 2 月.
- 19) 秋山一夫, 宮下吉弘, 安齋千恵子, 石井慎一, 玉利真由美, 青木 薫, ほか. 著明な気道病変を認めた Mendelson 症候群の一症例. 第 76 回日本気管支学会関東支部会. 東京. 3 月.

### IV. 著 書

- 1) 岡野 弘. 急性増悪時の対応. 谷本普一, 田村昌士編. びまん性汎細気管支炎とその辺縁疾患. 東京: 南江堂, 1995: 76-82.
- 2) 岡野 弘. 呼吸器の悩み. せき・たん・息苦しい. 熊谷公明, 長谷川和夫編. 講座: 高齢社会の技術 2. 東京: 日本評論社, 1995: 144-51.

- 3) 田井久量, 岡野 弘, ウイルスとマイコプラズマ肺炎. Medical Practice 編集委員会編. 内科治療ガイド'95. 東京: 文光堂, 1995: 228-30.
- 4) 田井久量. 呼吸器疾患. 影山 茂, 田代真一編. 疾病の病態と薬物療法. 東京: 廣川書店, 1996: 108-16.
- 5) 吉村邦彦, 青木 薫. Sjogren 症候群. 河合 健編. 特発性間質性肺炎とその周辺疾患. 東京: 東京医学社, 1995: 161-81.

## 精神医学講座

教授: 牛島 定信	精神病理学, 精神療法学
教授: 佐々木三男 (兼任)	精神生理学(生体リズム, 睡眠)
助教授: 笠原 洋勇	老年精神医学, 総合病院・心身精神医学
助教授: 中山 和彦	精神薬理学, てんかん学
講師: 小松 順一 (兼任)	精神生理学, 森田療法
講師: 伊藤 洋	精神生理学(生体リズム, 睡眠)
講師: 増茂 尚志	臨床脳波学, 精神病理学
講師: 中村 敬	精神病理学, 森田療法
講師: 橋本 和幸	精神病理学, 森田療法
講師: 館 直彦	精神病理学, 精神分析
講師: 宮田 久嗣	精神薬理学
講師: 繁田 雅弘	老年精神医学, 総合病院・精神医学
講師: 須江 洋成	臨床脳波学, てんかん学

## 研究概要

### I. 精神病理学, 精神療法学

研究活動には、大きく二つに分けることができる。ひとつは、時代とともに変遷しつつある精神疾患の精神病理学的、ないしは社会精神医学的研究である。もうひとつは個人精神療法を通じて個人の内的な対象関係、不安や葛藤の様子をあきらかにすることによって、病態の基礎を解明しようとする研究である。両者は不即不離の関係にあって、区別して記載することは難しいが、研究対象としては、境界性人格、自己愛性人格、性別同一性障害を中心にしたパラフィリア等をめぐる力動精神医学的な研究が、前年に引き続き中心的になされた。ことに、これらに関連して話題になっている心的外傷後ストレス障害、解離性同一性障害(多重人格)、さらには衝動制御障害その他の行動障害の研究は活発になっている。青年期思春期精神医学に関しては、特殊外来を通じて、摂食障害、社会的引きこもり、不登校をめぐる精神病理学的、精神療法的研究がなされた。また、厚生省の精神保健対策に関する研究の一環として小児科と精神科を受診する児童の精神疾患の調査がなされた。また、女性の社会進出をめぐる生じている成人期の女性神経症の時代的推移、アルコール依存症の管理や病態的推移に関する研究、躁病の治療経過に関する研究、精神分裂病患者のQOLに関する研

究なども、随時なされている。

## II. 森田療法研究

第1は現代の神経症に関する精神病理学的研究を継続していることである。対人緊張については、回避・引きこもりを特徴とする症例群に関して論文を発表し、またこうした症例の治療状況と現代社会との関連を報告した。その他、不潔恐怖女性例および思春期例の治療的研究を発表した。さらに身体化を前景とする症例群の精神病理学的研究、思春期神経症の今日的動向についても報告を行っている。また森田神経質の研究は当研究班の継続的なテーマであるが、今年度は人格障害との関連について、DSM-III-R 構造化面接に基づいた研究を報告した。第2は、神経症の国際比較研究である。対人恐怖症についてはカナダとの比較研究の成果を報告し、また中国、韓国との比較研究も継続している。第3の領域として、森田療法の技法研究がある。現代の神経症に対して森田療法の有効性を高めるために症例研究を積み重ねており、強迫性障害難治例や引きこもりを呈する症例、思春期症例への治療技法について報告した。また入院森田療法の治療経過の研究を続けており、今年度は感情処理のシステム、治療チームの意味について発表した。

## III. 精神生理学的研究

本年度は、昨年度に引きつづき、以下の研究領域において行われた。臨床研究においては、(1)うつ病に対する断眠療法の作用機序に関する研究、(2)睡眠外来における睡眠覚醒リズム障害に関する研究、(3)パニック障害における自律神経機能に関する研究、(4)閉塞性睡眠時無呼吸症候群の耳鼻科的治療後の治療経過に関する研究(耳鼻科との共同研究)などである。時間生物学的研究においては、(1)高濃度の VitB<sub>12</sub> の睡眠および生体リズムに与える影響、(2)高照度光の生体リズムに与える影響、(3)メラトニンの睡眠および生体リズムに与える影響、(4)睡眠段階自動判定プログラミングに関する研究などがある。これらの成果は、日本睡眠学会、日本時間生物学会、世界睡眠学会、不眠研究会、日本精神神経学会等において報告され、精神医学、臨床精神医学、Sleep Research 等の専門誌に発表された。今後は、実際の臨床場面に応用可能な研究結果を目標とする研究領域を進展させていく予定である。

## IV. 精神薬理学、生化学的研究

今年度も基礎・臨床両面にわたる研究がなされた。

基礎的研究においてはラットを用いて、(1) 5-HT<sub>1A</sub> セロトニン受容体作動薬による内側前頭前野のアセチルコリン (ACh) 濃度に対する効果、および ACh 分解酵素阻害薬 (臭化ジスチグミン) による脳内 ACh 神経におよぼす影響に関する研究、(2) 依存性薬物の精神依存発現にかかわる脳内メカニズムに関する行動薬理学的研究、(3) 脳虚血におけるユビキチン遺伝子発現に関する研究などがある。一方、臨床的研究においては、(1) 摂食障害の臨床経過と血液、生化学検査異常の関連についての研究、(2) 血清成長ホルモン値測定 of 臨床的意義に関する研究、(3) ACh 分解酵素阻害薬 (臭化ジスチグミン) の副作用に関する研究、(4) 老年痴呆における ACh 分解酵素 ACh, BChE 値測定 of 臨床的意義に関する研究、(5) 感情障害における Na-K 対向輸送、および強迫性障害における Lithium-Na 対向輸送機構に関する研究、(7) 各種向精神薬および新規薬剤に関する臨床的研究がある。今後、基礎研究と臨床研究を相互に関連させた研究領域を進展させていきたい。

## V. 臨床脳波学、てんかん学

昨年に引き続き、精神疾患の臨床脳波学的研究、ことに精神分裂病にみられる臨床症状とバーストの関連を求める研究が進められた。また、てんかんに関する研究においては、要素性幻視や自己像幻視と後頭葉てんかんとの関係性を脳波所見、画像診断などを用いて検討が重ねられた。

## VI. 老年精神医学

本院および痴呆疾患センターの指定を受けている柏病院を中心に研究活動が展開されている。従来継続している、初老期発症例および脳血管性障害の合併症対策に関する臨床研究、特別養護老人ホームにおける精神神経学的調査および痴呆患者の身体合併症とその対応に関する疫学調査、MRI および SPECT 所見の比較検討などの画像診断、自発脳波に双極子追跡法を応用したアルツハイマー病の診断に関する研究などを主にしている。これらの成果は、成医会、日本老年医学会、国際脳波筋電図学会、国際シンポジウムなどで報告した。さらに、老年精神医学誌、精神科治療学、日本臨床、柏病院医学雑誌、総合病院精神医学雑誌、日本医師会雑誌などに発表した。また、痴呆疾患センター関連事業の一環として、各地の保健所、医師会および歯科医師会などが主催する痴呆疾患についての啓蒙活動や痴呆老人の介護に関する講習会、介護福祉関係者に対する研修

会および事例検討会などへの協力も行っている。

## VII. 総合病院精神医学, 心身医学

本研究グループの目的は、身体医学では見過ごされ勝ちな精神医学的諸問題を多面的に研究することにより、総合病院における精神科の役割を考えることである。特定機能病院における医療は、その特質として最新の医療技術がもたらされているが、治療者患者関係に関しては、ハード、ソフトの両面において、精神医学的アプローチがなおざりにされがちである。また、近年とくにその重要性が論議されている末期患者に対するターミナルケアの分野でも、まだ研究されるべき課題が多い。これらの点に着目し、今年度は、救命救急センターを受診した下肢切断例、筋萎縮性側索硬化症例、腹膜透析療法中の症例等の不安や葛藤、その他の社会心理的諸問題の検討を行った。また、とくにターミナルケアに関しては、数年来継続している癌センター東病院との共同研究では、心理的問題を視点に据えた類型化ができてきた。今後は、治療技法の一般化とスタッフおよび家族の教育指導が必要となろう。さらに、広く一般にインフォームド・コンセントの概念が普及し、病名告知や、治療のみならず生命維持の選択にまで精神医学的サポートが必要とされる状況になっている。身体疾患を担当する医療、看護スタッフに、精神科医および臨床心理士を加えた医療チームによる、総合的かつ包括的医療の実戦を理想とした各方面の検討をはじめている。

## 研究業績

### I. 原著論文

#### 1. 精神病理学・精神療法学

- 1) 牛島定信. 精神分析の適応と禁忌. 精神科治療学 1995; 10: 505-10.
- 2) 牛島定信, 鶴岡直美, 古賀聖名子. 老年期神経症の経過と予後. 老年精医誌 1995; 16: 299-304.
- 3) 館直彦. 「抱えること」と自己愛人格障害の治療. 精神科治療 1995; 10: 1328-34.
- 4) 堀史朗, 牛島定信. 精神分析的にみた躁状態. 臨精医 1995; 24: 1273-7.
- 5) 堀史朗, 牛島定信. 特定の恐怖症の病理と治療—古典症例と現代症例—. 臨精医 1995; 24: 401-6.
- 6) 樋口英二郎. 多変量解析を用いた躁病の寛解過程に関する研究. 慈恵医大誌 1995; 110: 667-86.
- 7) 金子公子, 馬場史津, 井出恵, 玉置暢子, 牛島定信. 攻撃性の包容により部分的対象関係の統合のみら

れた一女性境界例の外來治療について. 社医研紀要 1995; 24: 42-52.

#### 2. 森田療法研究

- 1) 中村敬, 北西憲二, 増茂尚志, 牛島定信. 回避・引きこもりを特徴とする対人恐怖症について. 臨精病理 1995; 16: 249-59.
- 2) 中村敬. いま森田療法はどのような患者を対象にしているか. 森田療法室記要 1995; 16: 249-59.
- 3) 橋本和幸, 北西憲二. 森田療法の適応と禁忌. 精神科治療 1995; 10: 601-5.
- 4) 中山和彦, 臼井樹子. 森田療法における薬物併用の意義. 森田療法室記要 1995; 16: 10-6.

#### 3. 精神生理学的研究

- 1) Itoh H, Matsunaga N, Ozone M, Yamadera W, Sano H, Takahashi T, et al. Effects of bright light with Vit. B12 on circadian rhythms. Sleep Res 1995; 24A: 515.
- 2) Yamadera W. Improvement in excessive daytime sleepiness after surgical treatment for obstructive sleep apnea syndrome. Psychiat Clin Neurosci 1995; 49: 213-21.
- 3) Matsunaga N, Itoh H, Takahashi T, Kabashima T, Kadokura M, Ozone M, et al. Effects of bright light on sleepiness. Sleep Research 1995; 24A: 526.
- 4) 山寺 亘, 佐々木三男, 伊藤 洋, 小曾根基祐, 佐野英孝, 田村信, ほか. 老年期うつ病の一例—治療前後の時間生物学的検討を中心に—. 老年精医誌 1995; 6: 1259-64.
- 5) 高橋敏治, 佐々木三男. 8時間の位相前進時に高照度光が睡眠パラメータに与える変化. 平成7年度科学研究費研究成果報告書 1996; 58-61.

#### 4. 精神薬理学的研究

- 1) Noga M, Hayashi T. Ubiquitin gene expression following transient forebrain ischemia. Mol Brain Res 1996; 36: 261-7.
- 2) 中山和彦, 鈴木みね子, 杉浦啓太, 田村 信, 館直彦, 牛島定信. Postpsychotic depression に対する Nemonapride の臨床的有効性の検討. 臨精医 1995; 24: 590-604.
- 3) 宮田久嗣, 古賀聖名子, 松山俊夫, 中山和彦, 牛島定信. ラットのニコチンによる conditioned place preference と側座核の関与. 精神薬療基金研究年報 1995; 27: 21-6.
5. 老年精神医学
- 1) Kasahara H, Yamada H, Tanno M, Kobayashi M, Karasawa A, Ushijima S. Magnetic resonance imaging study of the brain in aged volunteers: T2 high intensity lesions and higher order cortical

function. *Psychiat Clin Neurosci* 1995; 49: 273-9.

2) Shigeta M, Julin P, Almkvist O, Basun H, Rudberg U, Wahlund L. EEG in successful aging: A five year follow-up study from the eighth to ninth decade of life. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 77-83.

3) 笠原洋勇, 山田英夫, 丹野宗彦, 遠藤和夫, 小林 充, 柄澤昭秀, ほか. 健康老人における10年間の脳画像追跡中に発症した痴呆に関するプロスペクティブ・スタディ. 高齢者痴呆の医学医療に関する研究年報1994; 10: 61-9.

4) 笠原洋勇. 初老期に発症した痴呆の臨床的実態と発症要因に関する研究. 長寿科学総合研究報告書1995; 5: 163-7.

5) 樋口祥一, 丸山 晋, 牛島定信. 老人性痴呆疾患治療病棟入院患者における臨床的検討. 社会精神医学研究所紀要1995; 24: 33-41.

#### 7. 総合病院精神医学

1) Shinozaki T. Psychiatric consultation-liaison services for cancer patients. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 317-24.

2) Shinozaki T, Shima Y, Ushijima S. Clinical study on psychiatric care for cancer patients at palliative care unit. *Jikeikai Med J* 1996; 43: 77-94.

3) 篠崎 徹, 志真泰夫, 松本武敏, 西村 浩. 高カルシウム血症を伴った多発性骨髄腫のせん妄に骨吸収抑制剤が効果的であった一例. *精神医学* 1995; 37: 1211-31.

4) 忽滑谷和孝. 乳癌患者の心理における長期追跡調査—乳癌患者の理想的告知に関する研究—. *慈恵医大誌* 1996; 111: 165-82.

5) 西村 浩, 町田勝彦, 中野浩志, 篠崎 徹, 笠原洋勇, 牛島定信, ほか. Pimozideにより低ナトリウム血症を呈した精神分裂病の一例. *臨精医* 1995; 29: 1193-9.

#### 8. 臨床脳波学, てんかん学

1) 須江洋成. てんかんにみられた発作性自己像幻視. *慈恵医大誌* 1996; 111: 101-7.

## II. 総 説

1) 牛島定信. 分裂病の精神療法. *こころの科学* 1995; 60: 56-60.

2) 牛島定信. ターミナルケアの医学的心理学. *病態生理* 1995; 14: 570-7.

3) 笠原洋勇. 痴呆診断の進め方. *日本医師会雑誌* 1995; 114(10): 75-93.

4) 笠原洋勇, 加田博秀, 柳川裕紀子. うつ状態を評価するための測度. *老年精医誌* 1995; 6: 757-88.

5) 中山和彦. 感情障害の診断と治療. *Clin Neurosci* 1995; 13: 1099-1102.

6) 中山和彦. 向精神薬の使い方, 抗うつ薬. *臨床医* 1995; 21: 764-75.

7) 伊藤 洋, 松永直樹, 佐野英孝, 佐々木三男. 時差症候群・夜勤症候群とその治療・予防. *臨精医* 1995; 24: 907-15.

8) 伊藤 洋, 山寺 亘, 佐野英孝. 原因疾患を持つ患者への薬物療法. *薬局* 1995; 46: 505-11.

9) 高橋敏治. 航空医学の基礎研究の現状. *医学のあゆみ* 1995; 175: 211-5.

10) 高梨葉子, 笠原洋勇. うつ病の継続治療における精神療法. *精神科治療* 1995; 10: 1195-9.

## III. 学会発表

1) Ushijima S. Symposium: Needs and popularization of psychotherapy in Pacific Rim Countries. 7th Congress of Pacific Rim College of Psychiatrists. Fukuoka. Oct.

2) Nakamura K. Social anxiety related syndromes: Their universality and cultural diversity. Third Congress of International Society for Morita Therapy. Beijing. Apr.

3) Hashimoto K. Inpatient psychotherapy of neurotic adolescents and young adults. 4th Congress of International Society for Adolescent Psychiatry. Athens. July.

4) Tachi N, Wakutsu N, Goto M, Ushijima S. On the mechanism of the internalization of the psychic trauma. 4th Congress of International society for Adolescent Psychiatry. Athens. July.

5) Shigeta M, Julic V, Konoshita T, Lehman D, Kazushi H, Julin P, et al. Anterior and superior shifting of EEG source locations as probes of mild Alzheimer's disease. 10th International Congress of Electromyography and Clinical Neurophysiology. Oct.

6) Nishimura H, Kada H, Kasahara H. Brain MRI findings in outpatients in Medical Center for Dementia of Geriatric Disease. 7th Congress of Pacific Rim College of Psychiatrists, Fukuoka, Oct.

7) Hori S. Shame in Japanese Society. 85th Annual Meeting of American Psychoanalytic Association. New York. Dec.

8) Hiyama T, Miyata H, Nakayama K, Ushijima S. Lithium potassium cotransport across human erythrocyte membrane in affective disorders. Venetia. Oct.

9) Kubota, M. Treatment system and technique in



patient Morita Therapy. Third Congress of International Society for Momita Therapy. Beijing. Apr.

- 10) Kamibepu K, Tachi N, Ushijima S. Trauma of the mothers who are shocked by eating disorder adolescents and the process of recovery. 4th Congress of International Society for Adolescent Psychiatry. Athens. July.
- 11) 笠原洋勇. 健常老人における10年間の脳画像追跡中に発症した痴呆に関するプロスペクティブ・スタディ. 高齢者の医学医療に関する研究発表会. 東京. 6月.
- 12) 宮田久嗣. 精神依存形成の脳内神経回路. 第17回日本学術会議科学研連シンポジウム. 東京. 11月.
- 13) 松沢信彦. 不登校にみる家族幻想. 第41回日本精神分析学会. 広島. 10月.
- 14) 三宅 永, 中川種栄, 増茂尚志, 牛島定信. 脳波上Burstを呈する精神分裂病の特徴について. 第91回日本精神神経学会. 長崎. 5月.
- 15) 中野浩志, 加田博秀, 西村 浩, 高梨葉子, 柳川裕紀子, 篠崎 徹, ほか. MRIとSPECTを用いたアルツハイマー病の画像所見に関する研究. 第10回日本老年精神医学会. 宮崎. 6月.
- 16) 小野和哉, 牛島定信. 女性神経症の時代的変遷. 第16回日本社会精神医学会. 沖縄. 3月.
- 17) 小曾根基祐, 伊藤 洋, 松永直樹. ビタミンB12の生体リズム及び眠気に及ぼす影響. 第2回日本時間生物学会. 名古屋. 11月.
- 18) 山寺 亘, 佐々木三男, 伊藤 洋, 小曾根基祐, 佐野英孝, 長谷川剛, ほか. 概日リズム睡眠障害に関する臨床的研究. 第2回日本時間生物学会. 名古屋. 11月.
- 19) 中西達郎, 中野浩志, 西村 浩, 篠崎 徹, 笠原洋勇, 牛島定信. 下肢切断症例におけるリエゾン活動の問題点. 第8回日本総合精神医学会. 広島. 10月.
- 20) 高梨葉子, 西村 浩, 忽漕谷和孝, 笠原洋勇, 牛島定信. うつ病再発予防のための新しい認知行動療法—UCLAとの共同研究から—. 第16回日本社会精神医学会. 沖縄. 3月.

#### IV. 著 書

- 1) 牛島定信, 館 直彦 編著. 境界例—パーソナリティーの病理と治療—. 東京: 岩崎学術出版, 1995.
- 2) 中山和彦 編著. 抗うつ薬の科学. 東京: 星和書店, 1995.
- 3) 笠原洋勇. 老人/障害者の心理. 福祉士養成講座編集委員会編. 改訂介護福祉士養成講座7. 東京: 中央法規出版, 1996: 60-104.
- 4) 中村 敬, 北西憲二, 近藤喬一. うつ病の入院集団精神療法. 山口 隆, 浅田 護, 菊池寿奈美編. 集団療

法的アプローチ. 東京: 星和書店, 1995: 390-400.

- 5) 宮田久嗣. 神経症. 景山 茂・田代真一編. 疾病の病態と薬物治療. 東京: 広川書店, 1996: 34-7.

#### V. その他

- 1) 牛島定信. 青年期のうつ病. きょうの健康1995; 87: 70-3.
- 2) 牛島定信. 児童思春期の精神保健に関する研究・大学病院の精神科と小児科の外来診療に関する実態調査研究(その2). 厚生科学研究費補助・精神保健医療研究事業「精神保健医療対策の推進手法に関する研究」平成7年度研究報告書, 1995: 58-63.
- 3) 笠原洋勇. 特集創傷治癒最前線—創傷治癒における医師と看護婦の連携—. Medical Digest 1995; 337: 23-6.
- 4) 篠崎 徹. がん患者の呈する精神症状. 厚生省がん研究助成「がん患者の症状緩和に関する研究」中間報告会, 千葉. 1995. 7月.
- 5) 西村 浩. 自傷および他害などの問題行動に炭酸リチウムが有効であった重度精神発達遅滞の2例. 東京慈恵会医科大学臨床検査医学教室合同連絡会. 東京. 7月.

## 小児科学講座

教授：前川 喜平	小児神経学，発達神経学
教授：赤塚 順一	小児血液学，悪性腫瘍
教授：衛藤 義勝	先天性代謝異常
助教授：久保 政勝	小児感染免疫学
助教授：岡部 信彦	小児感染免疫学
助教授：臼井 信男	小児腎臓病学
助教授：星 順隆	小児血液学，悪性腫瘍
助教授：松永 貞一 (中央検査部へ出向)	小児感染免疫学
講師：堀田 秀樹	小児神経学
講師：野中 善治	小児循環器病学
講師：太田 秀臣	小児神経学
講師：所 敏治	先天性代謝異常
講師：正木 拓朗	小児アレルギー学
講師：北島 晴夫	小児血液学，悪性腫瘍
講師：藤沢 康司	小児血液学，悪性腫瘍
講師：浜田 朗生	小児循環器病学
講師：松島 宏	小児神経学，発達神経学

### 研究概要

#### I. 神経・精神研究班

① 極低出生体重児の長期予後と早期介入の研究に関しては，極低出生体重児で出生した6歳児について神経学的所見と知能指数を検討し，集団で発達促進のための介入をおこなった。② 心拍数変動分析による乳幼児の自律神経機能の発達の研究では，児の静睡眠時に百個の連続するRR間隔を計測しパワースペクトル解析をおこない，加齢と共に副交感神経機能が優位になっていくことを報告した。③ 新生児の哺乳行動のしくみを超音波断層撮影を用いて科学的に解析した。④ ヒト胎児脳の形態学的発達の研究については内側上オリブ核を検討し，在胎16週齢と21週齢の間に大きな発達が見られることを報告した。⑤ 神経成長因子(NGF)とその受容体(NGFR)に関する研究については，NGF/NGFRカスケードの神経細胞分化における役割を検討した。

#### II. 代謝研究班

代謝研究グループは内分泌，先天代謝異常を含む広い意味での遺伝疾患，栄養消化器などの研究をおこなっている。① 内分泌疾患の研究：特に低身長などの遺伝子解析，臨床的研究をおこなっている。② 遺伝，先天代謝異常の研究：先天奇形，染色体異

常症の遺伝相談，臨床症候などの研究，Fibroblast growth factor (FGF) receptor の遺伝子異常を22例の日本人で解析し，その遺伝子変異を明らかにした。また，50人の日本人ゴーシェ病での遺伝子型を解析し，特異的な遺伝子変異を見出した。遺伝子治療の研究としては，SLY病マウスを用いてアデノウイルスベクター，レトロウイルスベクターなどを用いて遺伝子の治療をおこない，肝などに蓄積しているムコ多糖が消失し，遺伝子治療の有効性を明らかにした。③ 栄養，消化器疾患：特にアレルギー性病因による消化器疾患の小腸の形態的变化を検討し，その病因の解析をおこなっている。またC型肝炎の垂直感染に関してDNA分析によりそのウイルスのルーツを検討した。また消化性潰瘍とHelicobacter pylori との関係などを検討している。

#### III. 感染免疫研究班

① rRNA をターゲットとした迅速診断の開発研究をおこなっている。ウイルス感染症については，HIVの中樞神経における影響およびAIDSにおけるHHV6の関与についてロチェスター大学と共同研究，さらに感染症以外の各種疾患におけるウイルスの関与について研究をおこなっている。またアジア太平洋地域の感染症対策をWHOと共同で，ワクチンなどの具体的な対策について検討している。② 膠原病：小児各種膠原病におけるインターロイキン測定し，各疾患における病態との関連について検討している。③ 免疫：各種サイトカインの測定をおこない，臨床症状との関連を検討している。また単球を直視下で追跡し，これをコンピューター解析する単球機能の新しい測定法を開発した。これを用いて各種疾患での機能の相違について検討している。免疫不全症に関してはHLA不一致の骨髄移植のためのT細胞除去カラムの開発をおこなっている。

#### IV. 血液・腫瘍研究班

ITPに関しては現在血清中のトロンボエチン(TPO)の測定が可能となり，サンドイッチELISA法にて，正常群，再生不良性貧血群(巨核球減少群)との比較をおこなったところ巨核球減少群の血清TPOが最も高値で，ITP群がそれに次いだ。血清TPOは末梢血小板数よりも巨核球増殖能により制御されている可能性が考えられる。幹細胞移植に関しては，これからの移植法として注目されている。臍帯血の細胞学的特徴についても検討している。臍帯血抗原提示細胞とT細胞の反応系にアネルギーが起り易いことが分かってきている。小児期鉄欠乏

症に関しては、貧血発現前の鉄欠乏であっても、身体的、精神的障害の病因となりうることを明らかにしつつある。また、貧血発現前鉄欠乏診断のための鉄欠乏診断指数を創製し臨床応用しているが、その診断精度の優れていることが判明している。

## V. 腎臓研究班

① 糸球体腎炎：1g/日以上 proteinuria, クレアチニンクリアランスの低下 (70 ml/分/1.73 m<sup>2</sup> 以下), 腎組織変化 (DPGN) を認める IgA 腎症に対して副腎皮質ステロイド療法の効果を検討し、近接効果 (平均観察期間 4.9 年) としては蛋白尿の減少, 腎機能の保持, 腎組織所見改善に有用であることを示した。小児期の IgA 腎症においては約 50% の症例で 2SD 以上の血清 IgA レベルを決定する因子として遺伝的因子の関与が示唆された。② ネフローゼ症候群: Diffuse mesangial hypercellularity (DMH) を示すネフローゼ症候群について検討し、これらの症例ではステロイド療法に対し、late response を示すが長期予後は良好であることを示した。又ネフローゼ症候群の急性期に認められる凝固亢進に関してプロトロンビンフラグメント (F1+2) を測定し、急性期に上昇していること, PIC, FDP, D-ダイマーと相関がみられることを報告した。③ 小児の骨密度: 健常小児および慢性腎不全, ネフローゼ症候群小児について DXA 法で骨密度を測定し、他の測定法との比較, 骨代謝に関与する血清因子との関連について検討し、DXA 法は DEQCT 法と比較して腰椎骨密度を反映しにくいことを指摘した。④ 身体発育と腎機能: 保存期腎不全小児においては思春期に認められる Growth spurt と共に腎機能の急激な低下傾向が認められ、身体発育に伴う相対的な腎機能の低下或いは思春期に認められる成長ホルモン或いは性ホルモンの腎機能に及ぼす影響が示唆された。

## VI. 循環器研究班

① 出生前を含む先天性疾患の診断, 治療, 術後長期管理に関する検討 ② 心エコー法を併用した E-max の計測, シネアングロ, RI アングロ法による心機能解析 ③ 川崎病急性期治療法 ④ 僧帽弁逸脱症候群患児および川崎病患児における Late potential の発生 ⑤ X 線 CT による川崎病冠動脈石灰化の検討 ⑥ ガイドワイヤー型超音波ドップラー流速計を用いた川崎病冠後遺症の検討 ⑦ 同一集団 (主として学校検診) における不整脈発生頻度の変遷および日常生活管理の問題点 ⑧ 心臓検診で発見される甲状腺機能亢進症の頻度の検討 ⑨ 長時

間ホルター心電計記録による正常小児及び各種心内手術後の患児での不整脈解析, 生活管理への応用 ⑩ 先天性疾患における分子生物学, などの各テーマを設定し診療・研究している。

## VII. アレルギー研究班

① ヒト臍帯血由来肥満細胞, 好塩基球の樹立 ② ヒト臍帯血由来肥満細胞のサイトカイン産生 ③ モルモット喘息モデルを用いた肺  $\beta_2$  受容体の発現 ④ 人工気象室を用いた気管支喘息患児の病態の解明 ⑤ ラテックスアレルギーの分子生物学的病態解析 ⑥ 小児の薬剤過敏症についての検討 ⑦ アトピー性皮膚炎患児に対する食塩水, 紫外線の効果の検討 ⑧ 重症喘息患児に対しての鍛練の再評価と検討 ⑨ キウイフルーツなどの食物抗原の分析, などの研究をおこなっている。

## 研究業績

### I. 原著論文

#### 1. 神経に関する研究

- 1) Bogenmann E, Torres M, Matsushima H. Constitutive N-myc gene expression inhibits trkA mediated neuronal differentiation. *Oncogene* 1995; 10: 1915-25.
- 2) Hamano S, Tanaka Y, Nara T, Nakanishi Y, Shimizu M. Paroxysmal Kinesigenic choreoathetosis associated with prenatal brain damage. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 401-4.
- 3) Usui N, Maekawa K, Hirasawa Y. Development of the upright postural sway of children. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 985-96.
- 4) Kurihara M, Kumagai K, Yagishita S, Imai M, Maekawa K. Adrenoleukomyeloneuropathy presenting with spinocerebellar ataxia in a young child. *Brain Dev* 1995; 17: 376.
- 5) Minamitani M, Tanaka J, Suzuki Y. Pathomechanism of cerebral hypoplasia in experimental toxoplasmosis in murine fetuses. *Early Hum Dev* 1996; 44: 37-50.
- 6) Nakae Y, Arita J, Maekawa K. Evaluation of heart rate variation indices for assessment of autonomic function. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 64-74.

#### 2. 代謝に関する研究

- 1) Ohashi T, Matalon R, Barranger JA, Eto Y. Overexpression of arylsulfatase A gene in fibroblasts from metachromatic leukodystrophy patients dose not induce a new phenotype. *Gene Ther* 1995;

2: 1-6.

2) Ohashi, T, Watabe K, Kanegai Y, Saito I, Barranger JA, Eto Y. Successful transduction of oligodendrocytes and restoration of Arylsulfatase A deficiency in metachromatic leukodystrophy fibroblasts using an adenovirus vector. *Gene Ther* 1995; 2: 443-9.

3) Ida H, Iwasawa K, Kawame H, Rennert OM, Maekawa K, Eto Y. Characteristics of gene mutations among 32 unrelated Japanese Gaucher disease patients: absence of the common Jewish 84GG and 1226G mutations. *Human Genet* 1995; 95: 717-20.

4) Ida H, Rennert OM, Maekawa K, Eto Y. Identification of three novel mutation in the acid sphingomyelinase gene of Japanese patients with Niemann-Pick disease type A and B. *Human Mutat* 1996; 7: 65-8.

5) Ohashi T, Tahara T, Fujisawa K, Hoshi Y, Ito F, Suzuki N, et al. Hurler syndrome with severe complication in post-bone marrow transplantation course: life threatening interstitial pneumonitis and hypertension. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 3: 697-700.

6) Ohashi T, Watabe K, Sato Y, Saito I, Barranger JA, Matalon R, et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 193-201.

### 3. 感染・免疫に関する研究

1) Saruta K, Matsunaga T, Hoshina S, Kono M, Kitahara S, Kanemoto S, et al. Rapid identification of *Streptococcus pneumoniae* by PCR amplification of ribosomal DNA spacer region. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 132: 165-70.

2) Saito Y, Sharer LR, Dewhurst S, Blumberg BM, Hall CB, Epstein LG. Cellular localization of herpesvirus-6 in the brains of children with AIDS encephalopathy. *J Neurol Virol* 1995; 1: 30-9.

3) Tamaki H, Brian LB, Mohan S, Sullivan JL. Major histocompatibility complex class-1 restricted cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus in children. *J Infect Dis* 1995; 172: 739-46.

4) Nunoi H, Iwata M, Tatsuzawa O, Onoe Y, Shimizu S, Kanegasaki S, et al. AG dinucleotide insertion in a patient W; H chronic granulomatous disease lacking cytosolic 67-KD protein. *Blood* 1995; 86: 329-33.

5) Saito T, Kobayashi N, Tatsuzawa O. Trends in survival of childhood malignancy for the past

three decades II: neoplasms of the respiratory, skeletal, genital, skin and endocrine organs and malignant teratomas. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 487-92.

### 4. 血液・腫瘍に関する研究

1) Urashima M, Hoshi Y, Akiyama M, Kamiyo M, Akatsuka J, Maekawa K, et al. Ex vivo expansion of umbilical cord blood hematopoietic progenitor cells by combinations of cytokines. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 160-5.

2) Urashima M, Hoshi Y, Akiyama M, Kamiyo M, Shishikura A, Kato Y, et al. Effects of cytokines on hematopoietic progenitor cell in cord blood, in bone marrow and in peripheral blood mobilized by chemotherapy and G-CSF. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 21-26.

3) Iyori H, Fujisawa K, Akatsuka J. Autoantibodies and CD5 B cell in childhood onset immune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 325-30.

4) Kato Y, Hoshi Y, Akatsuka J. The Effects of antifungal chemotherapy and empiric therapy on invasive fungal infection in neutropenic children with malignant neoplasms. *Paediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 1-18.

5) Urashima M, Chauhan D, Uchiyama H. CD40 ligand triggered interleukin 6 secretion in multiple myeloma. *Blood* 1995; 85: 1903-12.

6) Iyori H, Fujisawa K, Akatsuka J. The relationship among the autoantibodies and CD5+ B cells in immune thrombocytopenic purpura with childhood onset. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 325-30.

### 5. 循環器に関する研究

1) Hamada R, Yana I, Fujiwara M, Matoba M, Kawamura K, Nonaka Z, et al. CT screening for unrecognized coronary sequel of Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 416-8.

### 6. アレルギーに関する研究

1) Iikura Y, Uchiyama H, Akimoto K, Ebisawa M, Sakaguchi N, Tsubaki T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tulobuterol patch, HN-078 in childhood asthma. *Ann Allergy* 1995; 74: 147-51.

2) Saito H, Ebisawa M, Sakaguchi N, Onda T, Iikura Y, Yanagida M, et al. Characterization of cord-blood-derived human mast cells cultured in the presence of steel factor and interleukin 6. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 63-5.

3) Ebisawa M, Shichijo M, Endo H, Shimoda H,

Miura K, Saito H, et al. Phenotypic analysis of hypodense eosinophils derived from ascites of a patient with Ascariasis. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 346-7.

4) Saito H, Miura K, Takahashi G, Ebisawa M, Matsumoto K, Shichijo M, et al. Development of tryptase-positive KU812 cells cultured in the presence of steel factor. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 330-2.

5) Shichijo K, Saito H, Iikura Y. Inhibitory effect of sho-saiko-to, shofusann, and makyo-kanseki-to on histamine release from murine bone marrow-derived cultured mast cells. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 183-94.

#### 7. 腎臓に関する研究

1) 宿谷明紀, 杉本道代, 徳重愛二郎, 赤塚順一. γ-グロブリン大量静注にて軽快したHB関連腎症の一例. *小児科臨床* 1995; 48: 1075-8.

## II. 総説

1) 前川喜平. 学習障害児の診断と扱い方. *小児科* 1995; 36: 1425-34.

2) 前川喜平. 言葉の遅れ. *小児科* 1995; 36: 659-663.

3) 衛藤義勝. Metachromatic leukodystrophy とマルチプルスルファターゼ欠損症特集: リソゾーム病. *日本臨床* 1995; 53: 114-23.

4) 衛藤義勝. 特集「遺伝子治療」リソゾーム病の遺伝子治療. *医学のあゆみ* 1995; 175: 660-2.

5) 久保政勝. ブドウ球菌感染症. *小児科診療* 1995; 58: 142-4.

6) 臼井信男, 畑野秀樹, 鈴木育夫. フィブロネクチン. *日本臨床* 1995; 53: 162-6.

7) 星 順隆. 輸血におけるインフォームドコンセント. *小児外科* 1995; 27: 1051-6.

8) 藤沢康司. 新・私の処方 特発性血小板減少性紫斑病. *小児科診療* 1995; 48: 873-8.

9) 浜田朗生. 川崎病後の血管の石灰化. *小児科学年鑑* 1996; 120-3.

10) 斉藤博久, 中村弘典, 秋山一男. サイトカインによる好酸球の活性化. *臨床免疫* 1995; 27: 694-7.

## III. 学会発表

1) Eto Y, Uehara K, Yamamoto T, Ohashi T, Ida H. Pathogenesis of neuronopathic Gaucher disease: Use of experimental Gaucher disease induced by Conduritor B Epoxide. Twenty sixth American Society Neurochemistry Meeting. Santa Monica. Mar.

2) Ida H, Eto Y. Neuronopathic mutations in the

acid sphingomyelinase gene of Niemann-Pick disease. Twenty Sixth American Society Neurochemistry Meeting. Santa Monica. Mar.

3) Ohashi T, Watabe K, Sato Y, Saito I, Barranger JA, Matalon R, et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. First Annual Meeting of Japanese Society of Gene Therapy. Tokyo. May.

4) Ohashi T, Watabe K, Sato Y, Saito I, Barranger JA, Matalon R, et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. First Conference on Stem Cell Gene Therapy: Biology and Technology. Rockville. Sept.

5) Kawame H, Hudgins L, Pagon RA. Phenotypic spectrum of Kabuki make-up syndrome in 15 North American patients. The American Society of Human Genetics 45th Annual Meeting. Minneapolis. Oct.

6) Eto Y. Gene therapy of sphingolipidosis. Lecture at Department of Human Genetics, University of Washington. Seattle. Mar.

7) Ida H. Clinical and genetic heterogeneity of Japanese patients with Gaucher disease. Lecture at Department of Human Genetics, University of Washington. Seattle. Mar.

8) Ida H. Clinical and Genetic features of Japanese patients with Gaucher disease. Genezyme Gaucher Conference USC. California. Mar.

9) Ohashi T, Watabe K, Sato Y, Saito I, Barranger JA, Matalon R, et al. Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy. International Symposium on Myelin and Myelin Forming Cells. Okazaki. July.

10) Okabe N. The future requirement for dengue fever and Japanese encephalitis vaccine. WHO Meeting of the Working Group on Research, Development and Introduction of Dengue and Japanese Encephalitis Vaccines and Diagnostic Texas. Texas. Nov.

11) Iikura Y. Food allergy and liver function. Symposium on Food Allergy. Ninth World Congress of Food Science and Technology. Budapest. Aug.

12) Saito H. Functional characterization of cultured human mast cells. Symposium on Frontiers in Allergy and Immunology in honor of Dr. Kimishige Ishizaka. Tokyo. Oct.

13) Iikura Y, Saito H, Tachimoto H, Sakaguchi N, Capulong CT, Tan G, et al. Effects of Disodium

Cromoglycate (DSCG) plus low-dose  $\beta$ 2-stimulant inhalation on the bronchial sensitivity of asthmatic children. Sixth Biennial Meeting of the Transpacific Allergy & Immunology Society. Sydney. Oct.

- 14) Saito H, Ebisawa M, Iikura Y. Effect of Prostaglandin E2 on the development of human mast cells. Sixth Biennial Meeting of the Transpacific Allergy & Immunology Society. Sydney. Oct.
- 15) Tachimoto H, Ebisawa M, Saito H, Iikura Y. The supernatant derived from activated human cultured mast cells prolongs eosinophil survival. The Second Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology. Taipei. Nov.
- 16) Ebisawa M, Saito H, Tachimoto H, Nakamura H, Iikura Y. Cytokine production from cultured human mast cells. The Second Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology. Taipei. Nov.
- 17) Onda T, Green DR, Iikura Y. Immunoregulatory activity of a T cell receptor  $\alpha$  chain demonstrated by in vitro transcription and translation. The Second Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology. Taipei. Nov.
- 18) Akasawa A, Hsieh L, DeVries Y, Liu D, Iikura Y. Latex allergy. The Second Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology. Taipei. Nov.
- 19) Iikura Y, Kimata M, Capulong MC. How to prevent natural asthma and treat existing asthma. The Second Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology. Taipei. Nov.
- 20) Tachimoto H, Ebisawa M, Kimata M, Fukagawa K, Matsumoto K, Akasawa A, et al. Cytokine production by highly-purified human cultured basophils. Fifty Second Annual Meeting of American Academy of Allergy Asthma and Immunology. New Orleans. Mar.

#### IV. 著 書

- 1) 前川喜平. 小児の神経と発達の診かた. 東京: 新興医学出版社, 1995.
- 2) 前川喜平. 子どもの難病. 東京: ぎょうせい, 1995.
- 3) 前川喜平, 牛島定信, 星 順隆. 小児ガン患者への精神的ケア. 東京: 日本小児医事出版社, 1995.
- 4) 臼井信男. 腎疾患児指導要綱. 前川喜平編. 今日の小児薬用量. 東京: 南江堂, 1995: 737-40.
- 5) 永倉俊和. 運動誘発喘息. 宮本昭正, 中川武正編. 気管支喘息とその周辺 (1) 一分子生物学から見た気管支

喘息. 東京: 現代医療社, 1995: 71-82.

#### V. その他

- 1) 赤塚順一, 藤沢康司, 石戸谷尚子, 内山浩志, 小林尚明, 伊従秀章, ほか. 抗血小板 GPIIb/IIIa 特異自己抗体検出における  $Ca^{2+}$  キレートの影響. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 平成6年度研究業績報告書 1995; 193-5.
- 2) 赤塚順一, 伊従秀章, 藤沢康司. ITP 母体から出生した新生児血小板減少症の実態調査. 厚生省特発性造血障害調査研究班 平成6年度研究業績報告書 1995; 200-2.
- 3) 前川喜平. 中枢神経系の発達と教育. 第15回シンポジウム これからの育児について一躰と教育一. ふたば 1995; 59: 48-51.
- 4) 久保政勝. 予防接種をどうする? すくすく赤ちゃん 1995; 19: 35-45.
- 5) 栗原まな. 子供の通園施設を紹介されたが, 母子通園のため共働きとの両立に悩まされているお母さん, お父さんへ. 予防接種リサーチセンター: 家庭看護・介護シリーズ 1995; 24: 12-4.

## 皮膚科学講座

教授：新村 真人	神経線維腫症，ウィルス性皮膚疾患
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：相澤 浩	尋常性痤瘡

### 研究概要

#### I. ヘルペスウイルス感染症

カポジ水痘様発疹症は単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, HSV) が経皮感染して生じる疾患で，基礎疾患にアトピー性皮膚炎，ダリエー病などを有するものに発症する。1981年から1995年までのHSV感染症1,390例中146例がカポジ水痘様発疹症患者であった。そのうちの115例(78.8%)はアトピー性皮膚炎患者で，アトピー性皮膚炎患者ではカポジ水痘様発疹症罹患初期ではアトピー性皮膚炎が一時的に軽快し，その後皮膚炎が悪化する傾向がみられた。また，病初期に末梢血の好酸球数の低下が30例中23例に認められたが，治癒後24例に異常増加が見られ，更に血清LDH値も異常上昇が見られた。これらの現象には各種のサイトカインが関与していることが考えられる。

#### II. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

悪性腫瘍に關与する皮膚型ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) を簡便に検出するために作製したPCRプライマーを用いて，疣贅状表皮発育異常症患者の良性皮疹，悪性腫瘍組織から5型，8型，未知の型のHPVを検出した。また，手のポーエン病からin situ hybridization法でHPV-DNAの検出を試みたが全例陰性であった。さらにパスツール研究所との共同研究で，バキュロウイルスにHPV5型L1領域を組み込み，発現させることによりウイルス様粒子を作製した。

#### III. 神経線維腫症

神経線維腫症 (Neurofibromatosis; NF) は古典的レックリングハウゼン病 (NF1) と，両側性聴神経腫瘍を主徴とするNF2とに大別される。当科を受診した神経線維腫症患者の総数は1,400例以上に及び，その疫学調査，治療，遺伝カウンセリングならびに遺伝子の研究を行っている。1990年にNF1の原因遺伝子 (neurofibromin) が，1993年にはNF2

の原因遺伝子 (merlin または schwannomin) がクローニングされ，当科でも種々の分子生物学的手法を用いて遺伝子構造の検索ならびに遺伝子診断を目的とした遺伝子変異の検出を試みている。NF1については，60全てのNF1エクソンを特異的に増幅するPCRプライマーを作成し，nested-PCR，size-shift assay，PCR-SSCP法，magnetic beadsを用いたdirect sequenceなどの方法で変異の解析を行っている。NF2変異はPCR-SSCP法により検索されているが，NF2患者の多くはフレームシフト突然変異，スプライトサイトの変異，ノンセンス点突然変異により不完全なmerlin蛋白の合成に起因している。

#### IV. 光線過敏症

多形日光疹患者に金属パッチテストを施行したところ10例中7例に1種類以上の陽性反応を認め，本症の病因に金属アレルギーが関与している可能性が示唆された。アトピー性皮膚炎の増悪因子として紫外線曝露が挙げられているが，本症における光線過敏性を総合的に検討した。その結果，UVB，UVAの最少紅斑量の低下，大量一回照射や少量反復照射で皮疹を生じたもの，香料やサンスクリーン成分に光アレルギーを示したものなど多彩な異常皮膚反応がみられた。

光線過敏型薬疹ではジブカインやアンピロキシカムによる例を報告した。Chronic actinic dermatitisにシクロスポリン内服を試みた7例の5年間の長期予後を検討し，極めて有用性が高いことを報告した。

#### V. 乾癬

乾癬の治療には活性型ビタミンD3製剤の外用と免疫抑制剤であるシクロスポリンの内服が新しく用いられている。軽症患者には，長期外用で副作用の問題のあるステロイド剤に代わり活性型ビタミンD3軟膏の外用が好まれるようになってきた。中等症以上の患者にはシクロスポリン内服が有効であるが，中止による再燃や，副作用として高血圧，腎機能障害などの問題もあり，その使用には十分な注意が必要である。我々も長期間投与法についての検討を実施している。

#### VI. アトピー性皮膚炎

近年のアトピー性皮膚炎患者，特に成人型の増加はその顔面の難治性の発疹と，ステロイド外用剤の副作用で社会問題となっている。いまだ発症機序も解明されず，根本的な治療法が見つかっていない

め、各個別の対応に終始する。当科ではステロイドを可能な限り使用しない方針で治療をすすめている。

現在は、精神神経免疫学からアトピー性皮膚炎の発症機序に関して、特に自律神経と免疫の関係及び内分泌と免疫の関係について、臨床面からのアプローチを試みている。

本年はアトピー性皮膚炎と紫外線アレルギーの関係について報告した。また痒痒を定量化する試みに関して中間報告をした。

## VII. 痤 瘡

尋常性痤瘡の発症病理として、アンドロゲンによる皮脂量分泌の亢進や毛穴漏斗下部の異常角化による面皰形成と *propionibacterium acnes* による炎症症状の惹起が知られている。アンドロゲンは皮脂腺を支配するホルモンのうち最も重要である。アンドロゲン作用は血中アンドロゲン値、5 $\alpha$ -レダクターゼ活性、アンドロゲン受容体量などより決定される。尋常性痤瘡は思春期に好発する疾患と考えられているが、思春期の女性痤瘡患者の血中アンドロゲン値は健常者とほとんど相違ないことがわかり、血中アンドロゲンの異常高値を高頻度に認める思春期後発症の難治性女性痤瘡患者とは内分泌環境に大きな違いがあることが判明した。また、成長ホルモンはアンドロゲンと皮脂腺刺激の相乗作用が指摘されているが、その成長ホルモン作用は肝臓での insulin-like growth factor-1 (IGF-1) を介しての作用と考えられている。また、思春期後発症の痤瘡患者では血中 IGF-1 の高値はインシュリン抵抗性を示す OGTT のインシュリン過剰反応と正の相関を示すことを報告した。

## VIII. 皮膚悪性腫瘍

腫瘍外来では術後患者の経過観察を継続的にを行い、特に悪性黒色腫、乳房外 Paget 病、悪性神経鞘腫などについては病態観察を統計的に行うことを目的にコンピューターによるデータベース化を進めている。一般的には予後不良とされる悪性黒色腫の転移巣に対しても、放射線治療が一時的にはあるが奏効しその延命効果が期待されている。また乳房外 Paget 病は外陰部に好発し、その中でも特に肛門部発症例は予後不良であることを報告し、その診断と治療についての検討を行っている。

固形癌に対しては引き続き外科的治療のほか種々のレジメンを用いた化学療法も行っており、菌状息肉症や悪性リンパ腫、血管肉腫に対してはインター

フェロン、IL-2 などの BRM による治療も積極的に行っている。

## IX. レーザー

炭酸ガスレーザーは、多くの場合 defocused beam で組織を蒸散する目的で皮膚良性腫瘍の治療に用いられている。我々は既に、従来満足のいく治療法がなかった汗管腫、眼瞼黄色腫に炭酸ガスレーザーを用いて臨床的に良好な結果を得ている。毛細血管拡張性肉芽腫は、1回の照射のみで術後の疼痛、出血もなく再発はみられない。炭酸ガスレーザーは、口腔粘膜部の粘液嚢腫や静脈湖、脂漏性角化症、光線性花弁状色素斑、labial melanosis などの病変に対しても極めて有用である。

Selective photothermolysis の概念に基づく Q スイッチルビーレーザーの最適応は、太田母斑である。我々は、約2ヵ月の間隔で照射し臨床的に良好な結果を得ている。老人性色素斑、扁平母斑は照射後すぐに再発する症例が多く、エネルギー密度などの至適照射条件のほかに照射後の色素再生機構の研究が待たれる。平成8年3月に皮膚レーザー治療センターが開設され、パルス色素ダイレーザーも導入された。

## 研究業績

### I. 原著論文

#### 1. ヘルペスウイルス感染症

- 1) 本田まりこ, 新村真人. 帯状疱疹と消化器系癌. 消化器内視鏡 1995; 7: 1654-55.
- 2) 山口優樹, 新村真人, 本田まりこ. DNA 診断による単純ヘルペスウイルスの型判定. 臨とウイルス 1996; 24: 63-8.

#### 2. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

- 1) 川瀬正昭. バキュロウイルス-昆虫細胞発現系で産生されたヒト乳頭腫ウイルス5型のL1カプシド蛋白が形成したウイルス様粒子. 慈恵医大誌 1996; 111: 75-83.

#### 3. 神経線維腫症

- 1) Purandare SM, Breidenbach HH, Li Y, Zhu XL, Sawada S, Neil SM, et al. Identification of neurofibromatosis 1 (NF1) homologous loci by direct sequencing, fluorescence in situ hybridization, and PCR amplification of somatic cell hybrids. Genomics 1995; 30: 476-85.
- 2) Sawada S, Honda M, Kamide R, Niimura M. Three cases of subungual glomus tumors with von Recklinghausen disease. J Am Acad Dermatol



- 1995; 32: 277-8.
- 3) 澤田俊一, Viskochil D. 神経線維腫症 1 型の遺伝子解析. 日皮会誌 1995; 105: 1187-96.
4. 光線過敏症
- 1) 上出良一. 高度の肝障害を伴った骨髄性プロトポルフィリン症. 消化器内視鏡 1995; 17: 1754-5.
- 2) Matsushita T, Ibe M, Uchida T, Kamide R. Two cases of photodermatitis induced by UVA exposure at a tanning salon. Photomed Photodermatol 1995; 17: 13-4.
5. 乾癬
- 1) 伊丹聡巳. Interferon- $\alpha$  で悪化した尋常性乾癬. 消化器内視鏡 1995; 7: 1760-1.
6. アトピー性皮膚炎
- 1) Ebata T, Aizawa H, Kamide R. An infrared video camera system to observe nocturnal scratching in atopic dermatitis patients. J Dermatol 1996; 23: 153-5.
7. 痤瘡
- 1) Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. J Dermatol 1995; 22: 249-52.
- 2) Aizawa H, Nakada Y, Niimura M. Androgen status in adolescent women with acne vulgaris. J Dermatol 1995; 22: 530-2.
- 3) 相澤 浩, 新村真人. 月経異常を伴った女性痤瘡患者の血中ホルモン動態について. 皮膚 1996; 38: 31-6.
- 4) 相澤 浩, 新村真人. 女性痤瘡患者の血中ホルモン動態: 芍薬甘草湯投与の影響. 皮膚 1996; 38: 37-41.
8. 皮膚悪性腫瘍
- 1) 横井 清. Sister Mary Joseph's nodule. 消化器内視鏡 1995; 7: 1638-9.
- 2) 峰咲幸哲, 谷戸克己, 泉 裕乃, 太田有史, 上出良一, 新村真人, ほか. IFN- $\gamma$  投与中に急性転化した ATL の 1 例. 皮膚のリンフォーマ 1995; 16: 98-101.
- 3) 伊丹聡巳. 胃癌を伴った Amyopathic dermatomyositis. 消化器内視鏡 1995; 7: 1640-1.
- 4) 佐藤優子, 上出良一, 新村真人. 肛囲 Paget 病の 1 例. 消化器内視鏡 1995; 7: 1730-1.
9. レーザー療法
- 1) 橋本 透, 上出良一, 新村真人. 炭酸ガスレーザーによる汗管腫の治療. 臨皮 1995; 49: 943-5.
10. その他
- 1) 新村真人. 抗アレルギー剤の臨床薬理試験としてのヒスタミン試験の有用性について. 臨床薬理 1995; 26: 425-6.
- 2) 上出良一, 佐藤優子, 新村真人. 腸性肢端皮膚炎様皮疹を伴った神経性食欲不振症. 日皮会誌 1995; 105: 1343-9.
- 3) 峰咲幸哲, 中島奈保子, 上出良一, 新村真人, 谷 論 (脳神経外科). Tethered cord syndrome による足穿孔症の 1 例. 臨皮 1995; 49: 603-6.
- 4) 田嶋 徹. Fabry 病. 消化器内視鏡 1995; 7: 1748-9.
- 5) 石川高康, 井上奈津彦, 上出良一, 新村真人, 中村督 (第三内科). Myelodysplastic syndrome に併発した Sweet 症候群の 1 例. 臨皮 1995; 49: 344-7.
- 6) 五十嵐努, 上出良一, 本田まりこ, 新村真人. AIDS-Kaposi 肉腫. 日本性感染症学会誌 1995; 6: 142-4.
- 7) 今村亜紀子, 栗原 理, 上出良一, 新村真人. 急速に腫瘤を形成した B 型肝炎. 皮膚病診療 1995; 17: 973-6.
- 8) 鈴木 新, 田嶋 徹, 本田まりこ, 新村真人. 免疫組織化学染色および DNA 定量解析による Lymphomatoid papulosis の検討. 皮膚リンフォーマ研究学会誌 1995; 14: 174-7.
- 9) 新関寛二, 内山孝明. 皮膚科と学校医日臨皮会誌 1996; 47: 16.
- 10) 新関寛二, 末永義則, 平松正浩. 産業医としての皮膚科医. 皮膚臨床 1995; 17: 799-808.
- 11) 三原一郎. 外毛根鞘癌-各種皮膚腫瘍との関連とその独立性-. Skin Cancer 1995; 10: 47-51.

## II. 総 説

### 1. ヘルペスウイルス感染症

- 1) 新村真人. 皮膚科領域におけるウイルス感染症. Infection Control 1995; 4: 58-60.
- 2) 新村真人. 単純ヘルペス. 臨とウイルス 1995; 23: 115-7.
- 3) 本田まりこ, 新村真人. 皮膚外用剤一帯状疱疹. 治療 1995; 77: 1371-5.
- 4) 本田まりこ, 新村真人. ウイルス性皮膚疾患単純ヘルペス. 治療 1995; 77: 1363-7.
- 5) 横井 清. 多形紅斑と HSV. 日皮会誌 1995; 105: 1661-4.

### 2. 神経線維腫症

- 1) 新村真人. 神経線維腫・神経鞘腫. 皮膚病診療 1996; 18: 231-4.
- 2) 本田まりこ, 新村真人. 神経鞘腫症の遺伝子解析. 臨皮 1995; 49: 107-11.

### 3. その他

- 1) 上出良一. 外陰瘙痒症. 産科と婦人科 1995; 62(増刊): 246-8.
- 2) 新関寛二. 多発性伝染性軟属腫の処理. Seminars Dermatologie 1996; 120: 11-4.
- 3) 三原一郎. 皮膚腫瘍の病理診断 (8): 脂腺腫瘍. 病理と臨 1995; 13: 997-1003.

### III. 学会発表

1. ヘルペスウイルス感染症
  - 1) 本田まりこ, 新村真人. アトピー性皮膚炎とヘルペスウイルス感染症. 第94回日本皮膚科学会学術大会. 横浜. 5月.
  - 2) 本田まりこ, 横井清, 新村真人. Diagnosis of herpes simplex by polymerase chain reaction amplification. 第20回日本研究皮膚科学会. 岡山. 9月.
  - 3) 横井清. 多形紅斑とHSV. 第94回日本皮膚科学会学術大会. 横浜. 5月.
2. ヒト乳頭腫ウイルス感染症
  - 1) Ishiji T (Atsugi Hosp.), \*Kikuchi K, \*Yasumoto S (\*Kanagawa Cancer Cent. Res. Inst.), Honda M, Niimura M. Detection of epidermodysplasia verruciformis (EV)-related human papillomavirus (HPVs) using PCR method. The 20th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okayama, Japan. Sept.
  - 2) Kawase M, Favre M, Pehau-Arnaudet G, Durand E, Majewski S, Jablonska S, et al. Phylogeny and antigenic properties of human papillomavirus type 5 (HPV5) isolates. 14th International Papillomavirus Conference. Quebec. July.
3. 神経線維腫症
  - 1) Sawada S, Niimura M, Viskochil D. Detection of germline mutation at the neurofibromatosis 1 locus. 56th Annual Meeting of The Society for Investigative Dermatology. Chicago. May.
  - 2) Sawada S, Purandare SM, Cawthon R, Niimura M, Viskochil D. Detection of germline mutation at the neurofibromatosis 1 locus. The NNF International Consortium for Molecular Biology of NF1 and NF2, Philadelphia. July.
  - 3) 栗原理, 本田まりこ, 新村真人. Segmental neurofibromatosisの5例. 第47回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 小倉. 11月.
4. 光線過敏症
  - 1) Kamide R, Ibe M, Matsushita T. Cyclosporine therapy for chronic actinic dermatitis: Re-evaluation of its efficacy. The 9th Korea-Japan Joint Meeting of Dermatology. Pusan. Nov.
  - 2) Nomura N, Fotiades J, Lim HW, Sassa S, Zolla-Pazner S, Simberkoff M. Serum porphyrin profile in patients with HIV infection. 56th Annual Meeting of The Society for Investigative Dermatology. Chicago. May.
5. 乾癬
  - 1) 北田昭仁, 伊丹聡巳, 上出良一, 新村真人. シクロ

- スポリンとニフェジピン投与中の乾癬患者に生じた歯肉増殖症. 第10回日本乾癬学会総会学術大会. 萩. 9月.
- 2) 布施暢子, 佐藤優子, 松下哲也, 栗原理, 井上奈津彦. コルヒチンが奏効した小児汎発性膿疱性乾癬の1例. 日本皮膚科学会第714回東京地方会. 東京. 10月.
  6. アトピー性皮膚炎
    - 1) Ebata T, Aizawa H, Kamide R, Niimura M. The measurement of nocturnal scratching using infrared video camera system. 4th Asian Dermatological Congress. Dubai. Jan.
  7. 瘡瘡
    - 1) 相澤浩. 瘡瘡におけるホルモンの意義. 第59回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 盛岡. 9月.
  8. レーザー療法
    - 1) Hashimoto T, Kamide R, Niimura M. Use of the carbon dioxide laser in cutaneous surgery. The 9th Korea-Japan Joint Meeting of Dermatology. Pusan. Nov.
  9. その他
    - 1) Ota A, Park JS, Jimbow K (Univ. of Alberta). Can UV-B irradiation directly stimulate melanocytes to induce new melanogenesis?. The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada The Canadian Society for Clinical Investigation and Participating Societies Annual Meetings. Vancouver. May.
    - 2) Itami S, Ibe M, Ishikawa T, Inaba Y, Kamide R, Niimura M. Two cases of chronic radiodermatitis associated with skin cancers and thyroid tumors. The Australasian College of Dermatologists & Japanese Dermatological Association Joint Meeting. Cairns. Nov.
    - 3) Tajima T, Honda M, Niimura M. An outbreak of parvovirus B19 infection among hospital staff. The 9th Korea-Japan Joint Meeting of Dermatology. Pusan. Nov.
    - 4) 五十嵐努, 上出良一, 本田まりこ, 新村真人, 海渡健, 兼平千裕. 電子線照射を行ったAIDS-Kaposi肉腫の1例. 第94回日本皮膚科学会学術大会. 横浜. 5月.
    - 5) 田嶋徹, 今村亜紀子, 本田まりこ, 新村真人. 腹部に多発性潰瘍を生じ, 好酸球, 大型異型細胞の浸潤のみられた1例. 第94回日本皮膚科学会学術大会. 横浜. 5月.

### IV. 著書

- 1) 新村真人. ウイルス感染の合併. アレルギー疾患治療ガイドライン. ライフサイエンス・メディカ, 1995: 175-7.

- 2) 新村真人, 疣贅—心理的側面, 皮膚科診断治療大系  
追補 4 卷, 東京: 講談社, 1995: 72-3.
- 3) 新村真人, 抗ウイルス剤, 皮膚疾患最新の治療 '95-'  
'96, 東京: 南江堂, 1995: 1-3.
- 4) 上出良一, ペラグラ, 皮膚疾患最新の治療 '95-'96,  
東京: 南江堂, 1995: 134.
- 5) 本田まりこ, 単純疱疹, 皮膚疾患最新の治療 '95-'  
96, 東京: 南江堂, 1995: 160.

## 放射線医学講座

教授: 川上 憲司	核医学
教授: 多田 信平	放射線診断学
助教授: 原田 潤太	放射線診断学
助教授: 兼平 千裕	放射線治療学
講師: 福田 国彦	放射線診断学
講師: 山田 哲久	放射線診断学
講師: 田中 宏	放射線診断学
講師: 辻本 文雄	放射線診断学
講師: 山岸 二郎	放射線診断学
講師: 畑 雄一	放射線診断学
講師: 水沼 仁孝	放射線診断学
講師: 宮本 幸夫	放射線診断学
講師: 森 豊	核医学

## 研究概要

### I. 放射線診断学

#### 1. コンピューター断層 (CT)

高速ラセン撮像により呼吸停止下に高分解能のデータ収集が可能となった。この技術を経静脈性胆道造影に応用することにより, 3次元表示を行い, 腹腔鏡下胆嚢摘出術前の胆嚢管の合流形態, 長さ, 炎症の有無の診断を試みている。肝疾患では造影剤の急速静注を行いながらスキャンし, 動脈相, 遅延相の撮像を行いより詳細な観察を行っている。

#### 2. 超音波

透析導入目的のシャント形成術後におけるシャント血流の評価を, カラー Doppler 法を用いて検討した。Doppler スペクトルの解析に基づき, 各種の血流抵抗 index を算出することにより, シャント血流の定量化のみならず, シャント形成の予後判定もある程度可能であることが明らかとなった。胆嚢腺筋腫症におけるカラー Doppler 診断につき検討し, RAS を取り囲む多彩な血流像を描出し得たが, Doppler スペクトルには一定の傾向は認められなかった。超音波パワード Doppler 像より MIP 法を用いて三次元像を再構築し, その診断的意義について検討した。特に small part における三次元再構築は, 腫瘍性疾患の診断に寄与するものと思われた。パーソナルコンピュータを用いた, マルチメディアレポートシステムを開発し, その有用性を明らかにした。昨年に引き続き画像診断レポートシステム及びファイリングシステムの開発を行い, 特に簡易かつ正確な ACR コード入力プログラムを構築した。

### 3. 磁気共鳴画像 (MRI)

新しい撮像法の臨床への応用, 基礎研究が行われている。超 T2 強調像である HASTE を利用し, 胆道, 尿路の診断をみている。胆道系では前述の DIC-CT とその診断能の比較を行い, ほぼ同等の診断能が得られている。腸内の液体を見えなくする陰性造影剤の併用, 適当な表面コイルの使用により画像の改善が得られると期待される。尿路では腎から膀胱までの尿路全体像の把握が容易にでき, 生検部位の決定に有用である。また透析患者の後天性嚢胞腎では嚢胞と出血, 腎細胞癌などの鑑別が可能で dynamic 検査を行うことにより合併腫瘍の診断が確定できる。

超高速撮像法である EPI の腹部への利用を検討している。

脳の機能を画像化する functional MRI も指運動を利用し, 期待できる結果が得られている。脳梗塞の早期診断を可能にする拡散強調画像と血流画像も臨床的に有効な結果が得られた。

### 4. 介入性画像診断 (IVR)

転移性肝癌に対するリザーバー動注化学療法は外来通院での化学療法を可能にし, QOL の向上に寄与している。且つ, 良好な奏効率を得ており, 予後の改善にも貢献するものと思われる。肝硬変に合併する胃静脈瘤に対して, 胃腎短絡路から逆行性にカテーテルを挿入し硬化剤を注入する B-RTO が良好な成績を治めている。原発性肝癌に対する新しい化学塞栓療法剤である SMANCS は, びまん性肝癌など高ステージの肝癌に対して良好な塞栓効果を発揮している。

## II. 核医学

### 1) 腫瘍シンチグラフィ

心筋シンチ製剤である Tc-99 m MIBI は腫瘍集積性を示し, 心疾患を伴う頸胸部腫瘍症例を対象に SPECT を行ってきた。心筋障害を伴う副甲状腺機能亢進症例に Tc-99 m MIBI を用い, 過形成, 腺腫, 悪性腫瘍共に高い集積性が認められ, 胸部 SPECT によりごく小さな異所性副甲状腺過形成も示すことができた。従来 Tl-201 と Tc-99 m を用いたデュアルシンチよりも簡便で有用であった。

### 2) 脳神経核医学

脳神経核医学領域では, 従来脳血流シンチに加え, レセプターイメージ製剤の開発が盛んである。ベンゾジアゼピンイメージ製剤 I-123 iomazenil の治療を行った。てんかんの焦点部位を発作間欠期に描出し得, 不安障害患者にも有用であった。

### 3) 呼吸器核医学

換気血流シンチは先天性心疾患患者を対象として, 従来から行われてきている。侵襲のない検査は小児にも繰り返し行うことができ, 血流動態の把握が容易である。シャントを有する心疾患患者を再評価し, 肺動脈の狭窄程度によりシャント血流の脳, 腎などの分布が異なることを示した。

長期透析患者の肺内異所性石灰化を, 早期に把握する目的で骨シンチグラフィ製剤である Tc-99 m HMDP を用い肺 SPECT を行い, 有用性を認めた。

### 4) 循環器核医学

これまでの心筋シンチグラフィでは, 肥満者の肝などによる左室下壁の集積減衰が問題となってきた。腹臥位にし腹部を吸引することにより横隔膜を引き下げる装置を開発し, 左室下壁の集積減衰が解消し得た。

### 5) 消化器核医学

消化器外科との協力で, 主に消化器手術を行った患者の固形物胃排出検査を行い, 有用性を認めた。

### 6) 治療

骨転移治療製剤 Sr-89 を用い, 骨転移治療を試み有用性を示した。さらに制動放射線を利用し  $\beta$  エミッターである Sr-89 イメージに成功した。

### 7) 装置

SPECT 撮影時の組織内減衰を補正するため, 使用以外核種を  $\gamma$  カメラ脇に取り付け同時に収集するトランスミッションイメージを開発使用開始した。

## III. 放射線治療学

### 基礎的研究

### 1) ヒトリンパ球の染色体分析を利用した線量率効果の解析

線量率が異なった条件での同一効果を定量化できれば, シミュレーションの計算を吟味でき, 臨床治療への適応もできる。方法は, インビトロでドナーの血液を線量率を変えて照射後, リンパ球を分離し PHA IL-2 で 72 時間培養しコルセミド添加により分裂中期で固定する。このリンパ球をセントロメア特異的プローベを用いて蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) を行い, dicentric, acentric, ring chromosome の出現頻度をカウントする。結果は, 高線量率照射では異常染色体の出現頻度は線量との間に直線-2 次関係 (LQ) が成立した。現在, 低線量率での関係を検討している。

## 臨床的研究

### 1) 上咽頭癌に対する組織内照射の検討

硬性内視鏡を用いてテレビモニター下で線源刺入する組織内照射法の有用性を検討した。症例は現在まで7例で、外照射放射線治療後のboost治療として施行した症例が5例で、外照射放射線治療後の再発症例が2例であった。2例に再発を認めたが、2度目の組織内照射により局所制御し得た。1例で3カ月持続した潰瘍を認めたが、保存的治療で治癒した。この刺入法は経軟口蓋刺入法に比べても簡便で、かつ無侵襲である。この組織内照射法の適応は腫瘍が上咽頭に局限した浅い病変で、たとえfull-dose外照射後の残存再発でもこの条件を満たしていれば制御が可能と考えられた。

### 2) 食道癌腔内照射の適応決定における超音波内視鏡の有用性

食道癌に対する腔内照射併用の有効性は認められているが、腔内照射の適応および外照射と組み合わせた場合の腔内照射の至適線量などについては未だ検討の余地がある。外部照射後の残存腫瘍に対する腔内照射の適応決定について、超音波内視鏡を使用した症例を中心に検討を行った。我々の検討結果では、外照射後の残存腫瘍の厚みが10mm以内の症例が腔内照射の適応になるという結論を得た。腔内照射の適応決定には外照射後の残存腫瘍をより正確に評価する必要があり、これを行いうる方法としてミリ単位の精度で測定可能な超音波内視鏡が極めて有用である。

(編集部より)

望月幸夫教授は'95年3月31日をもって定年退職され、4月1日付で名誉教授の称号をお贈りした。放射線医学講座担当教授には、本学放射線医学講座教授(定員外)川上憲司氏が信任され、'95年8月1日付で就任された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 関根 広, 山下 孝, 北原 規, 山本道法, 青木 学, 林 真也. 高線量率小線源装置を用いた初期使用経験. 臨放線 1995; 40: 465-8.
- 2) 大脇和彦, 三枝裕和, 尾尻博也, 有泉光子, 山岸二郎, 福田国彦, ほか. ヨード造影剤注入時の嘔気と食餌の関係について. 日医放線会誌 1995; 54: 476-9.
- 3) 武内弘明, 佐久間亨, 福田 安, 原田潤太, 多田信平. 感染症脊椎椎板炎のMR imaging—経時的信号強度変化(造影MR imagingも含めて)—. 日医放線会誌 1995; 55: 555-61.
- 4) 白川崇子, 森 豊, 守谷悦男, 土肥美智子, 川上憲司, 秋庭直志, ほか. 胸腔内悪性および良性病変に対する<sup>99m</sup>Tc-MIBIのSPECT像. 日医放線会誌 1995; 55: 587-92.
- 5) 平瀬 清, 伊藤光男, 大下 崇, 成田浩人, 藤岡 誠, 中村宣男, ほか. 3検出型シンチレーションカメラによる全身骨シンチグラフィ. Radioisotopes 1995; 44: 523-7.
- 6) Testempassi E, Sakuma T, Fukuda Y, Murakami Y, Harada J, Tada S, et al. Solid tubular carcinoma of the breast: MR imaging and pathologic correlation. Breast Cancer 1995; 2: 59-63.
- 7) 三井田和夫, 氏田万寿夫, 井田正博, 村上義敬, 俵藤正信, 岡 昭一, ほか. 遊走碑茎捻転の1例—本邦報告例の集計—. 臨放線 1995; 40: 741-4.
- 8) 最上拓児, 森 豊, 原田潤太, 勝山直文. 心筋および肝実質に著名な石灰化を来した慢性腎不全の1例. 臨核医 1995; 28: 66-8.
- 9) 豊田圭子, 小林雅雄, 多田信平. 口腔領域血管腫のMRI. 日磁気共鳴医学会誌 1995; 15: 290-7.
- 10) 富永 滋, 島田孝夫, 川上憲司, 吉沢幸夫. Pertecnegasの物理化学的性状と吸入後の肺クリアランス. 核医学 1995; 32: 563-7.
- 11) 辰野 聡, 福田国彦, 武内弘明, 入江健夫, 多田信平. 結核性関節炎のMRI. 日磁気共鳴医学会誌 1995; 15: 13-21.
- 12) 福田 安, 佐久間亨, 武内弘明, 原田潤太, 高橋恒夫, 鈴木正章. 巨大憩室様拡張を呈した急性胆嚢炎の1例. 臨床放射線 1995; 40: 503-6.
- 13) 成田浩人, 川上憲司. テクネガス(Technegas)の生成とその応用. Isotope News 1995; 7: 7-9.
- 14) 松岡寿夫, 大久保清一郎, 青木則之, 谷水長丸, 藤田俊造, 荻野育貞, ほか. 乳房温存術の74例の検討. 医療 1995; 49: 259-62.
- 15) 豊田圭子, 宮本幸夫, 中田典生, 大杉文雄, 水沼仁孝, 辻本文雄. 虫垂炎の超音波診断. 手術 1995; 49: 737-43.
- 16) 関根 広. 血液照射(3), 照射の実際. 臨放線 1995; 40: 1147-8.
- 17) 久保田進, 松本 徹. 成人病—成人病インデック算出法と成人病チャートの作成法—. 放射線科学 1995; 38: 219-21.
- 18) 和田靖之, 原田潤太, 高橋恒夫, 中村紀夫, 久保政勝. Transcatheter arterial embolizationにより止血された消化管出血の1歳男児例. 日本腹部救急医学会雑誌 1995; 15: 399-403.
- 19) 寺尾江里, 最上拓児, 田中 宏, 原田潤太, 多田信平. T2強調像における卵巣腫瘍内低信号域の検討. 日

磁気共鳴医学会誌 1995; 15: 159-64.

- 20) 福田 安, 森 豊, 原田潤太. 画像を用いた脳血管障害の診断・無症候性所見. 慈恵医大柏病院医誌 1995; 2: 5-10.
- 21) Kasuda J, Tanuma R, Gotoh E, Toyoda A, Hashimoto K. Assignment of a human autoimmune antigen, p 80-coilin gene chromosome 17q21-q23 and of its possible pseudogene to chromosome 14. Human Genetics 1995; 95: 233-4.
- 22) 辰野 聡, 福田国彦. 多発性骨髄腫の画像診断. 画像診断 1995; 11: 60-7.

## II. 総 説

- 1) 栗栖康寿, 落合和徳, 新家 秀. 悪性腫瘍 — 大網転移 —. 産科と婦人科 1995; 62: 149-51.
- 2) 宮本幸夫, 最上拓児, 山下三代子, 中田典生, 入江健夫, 多田信平. カラーDプラのアーチファクト. 臨床画像 1995; 11: 18-23.
- 3) 福田国彦. 特集, 新世代 CT 診断: 2. 四肢診断. 日医放線会誌 1995; 55 (附録): 7-11.
- 4) Testempassi E. ギリシャと我が国における老人医療と看護システム. こころの臨床 1995; 14: 2-6.
- 5) 兼平千裕. 気になる 2, 3 の基礎的問題について. 臨放線 1995; 40: 689-90.
- 6) 関根 広. 血液照射 (1) 入門シリーズ: 輸血後 GVHD. 臨放線 1995; 40: 923-4.
- 7) 関根 広. 入門シリーズ: 血液照射 (2) PT-GVHD の予防. 臨放線 1995; 40: 1029-30.
- 8) 関根 広. 入門シリーズ: 血液照射 (3) 照射の実際. 臨放線 1995; 40: 1147-8.
- 9) 川上憲司. 呼吸機能検査に用いる新しい放射性医薬品の開発に関する研究. Inner Vision 1995; 10: 74.
- 10) 川上憲司. 吸入シンチグラフィと肺内病変分布. 呼吸 1995; 14: 42-7.

## III. 学会発表

- 1) 三枝裕和. 止血目的の緊急血管撮影アンケート調査報告. 第 24 回日本腹部救急医学会総会. 群馬. 3 月.
- 2) 多田信平. 腎実質の画像診断. 第 1 回泌尿器画像診断研究会. 東京. 2 月.
- 3) 入江健夫, 山田哲久, 石井千佳子, 多田信平. 肝腫瘍における超音波 Angiography — イントラリビッド有用性の検討 —. 第 54 回日本医学放射線学会. 名古屋. 4 月.
- 4) 成尾孝一郎, 山下三代子, 松本 滋, 水沼仁孝, 多田信平. TAE が著効を示した肝芽腫の一例. 第 31 回日本小児放射線学会. 東京. 6 月.
- 5) 山下三代子, 林 伸治, 松本 滋, 辰野 聡, 宮本幸夫, 多田信平. 超音波診断が有用であった Prune-

belly 症候群の一例. 第 31 回日本小児放射線学会. 東京. 6 月.

- 6) 水沼仁孝. (ワークショップ) IVR の実際. 第 31 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 福井. 10 月.
- 7) 畑 雄一. (シンポジウム) MR ~ 更なる挑戦 ~ 3. EPI に期待するもの全身臓器を中心に. 第 31 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 福井. 10 月.
- 8) Matsumoto S. Evaluation of coronary MR angiography: Comparison with conventional angiography. 2nd "State-of-the-Art of Cardiovascular MRI" Symposium. Nice. Aug.
- 9) Ganaha F. Transarterial chemoembolization of hepatoblastoma. The Second Asian-Pacific Congress of Cardiovascular and Interventional Radiology. Tokyo. Aug.
- 10) 井田正博. EPI: 中枢神経領域の T2 \*-Dynamic Study. 第 23 回日本磁気共鳴医学会大会. 東京. 9 月.
- 11) Toyoda K, Ida M, Hata Y, Tanaka H, Matsumoto S, Tada S, et al. Does turboSE T2-WI overestimate cervical canal stenosis? Society of Magnetic Resonance Third Scientific Meeting and Exhibition. Nice. Aug.
- 12) 阿部達之, 中川昌之, 砂川好光, 松本 滋, 貞岡俊一, 兼平千裕, ほか. 切除不能肝門部胆管癌に対する集学的治療の初期経験. 第 407 回日本医学放射線学会関東地方会. 東京. 6 月.
- 13) 青木 学, 砂川好光, 大谷洋一, 中川昌之, 関根 広, 兼平千裕. 筋骨肉腫の治療経験. 第 8 回日本放射線腫瘍学会. 東京. 11 月.
- 14) 関根 広, 青木 学, 兼平千裕. 横紋筋肉腫の集学的治療による治療成績. 第 8 回日本放射線腫瘍学会. 東京. 11 月.
- 15) 青木 学. 食道癌における腔内照射の適応と超音波内視鏡の有用性. 第 54 回日本医学放射線学会. 名古屋. 4 月.
- 16) 高橋 珠, 川上憲司, 望月幸夫, 並木禎尚, 中村真理子, 大野典也. EGR-1 promoter 利用による膀胱癌放射線. 遺伝子療法. 第 34 回生物部会学術大会. 名古屋. 4 月.
- 17) 守谷悦男, 高橋 珠, 内山真幸, 森 豊, 川上憲司, 広瀬正典, ほか. 核医学検査と MRI 検査による乳房腫瘍の検出. 第 54 回日本医学放射線学会学術発表会. 名古屋. 4 月.
- 18) 内山真幸, 守谷悦男, 森 豊, 川上憲司. Tc-99m HMDP を用いた肺 SPECT での長期人工透析患者における肺異所性石灰沈着の判断の検討. 第 54 回日本医学放射線学会. 名古屋. 4 月.
- 19) Uchiyama M, Mori Y, Shimada T, Kawakami K. Physiological characteristics of Tc-99m gas in

non-embolic lung diseases. In comparison with Kr-81 m, Xe-133 and Tc-99 m AEROSOL. Proceedings of the 42nd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. Minneapolis. Jun.

- 20) 森 豊, 内山真幸, 守谷悦男, 島田孝夫, 富永 滋, 福田 安, ほか. DTPにおける 99 mTc gas SPECT 所見に関する検討. 第 54 回日本医学放射線学会総会. 名古屋. 4 月.

#### IV. 著 書

- 1) 望月幸夫, 多田信平, 川上憲司, 兼平千裕, ほか. 医学生のための放射線医学. 東京: 金原出版, 1995.
- 2) 水沼仁孝. PTBD と PTGBD. 大久保昭行, 木村健, 井廻道夫編. 肝・胆・膵疾患の内視鏡治療の実際. 東京: 文光堂, 1995: 6-12.
- 3) 辰野 聡, 多田信平. 検査の進め方と MRI が特に役立つ疾患 頭頸部. 誰にも解る MRI. 東京: 秀潤社, 1995: 81-8.
- 4) 森 豊, 川上憲司. 閉塞性肺疾患 B. 機能診断. 田邊正忠, 伊藤春海編. 肺抹消構造にせまる胸部画像診断. 京都: 金芳堂, 1995: 128-53.
- 5) 兼平千裕, 望月幸夫. 前立腺癌. 大川智彦編. 癌の臨床, 別冊, 癌・放射線療法. 東京: 篠原出版, 1995: 739-49.

## 外 科 学 講 座 第 1

教 授: 伊坪喜八郎	一般外科, 食道・肺・縦隔の外科, 癌の治療
教 授: 石川 正昭	一般外科, 臨床免疫, 内分泌外科, 血管外科
助教授: 穴澤 貞夫	大腸, 肛門外科
助教授: 山崎 洋次	小児外科
講 師: 赤羽 紀武	一般外科
講 師: 小林 進	消化器外科, 肝臓外科
講 師: 内田 賢	乳腺, 甲状腺外科
講 師: 篠崎 登	甲状腺, 乳腺外科
講 師: 又井 一雄	消化器外科
講 師: 吉田 和彦	消化器外科
講 師: 藤田 哲二	消化器外科
講 師: 秋葉 直志	呼吸器外科

### 研 究 概 要

#### I. 外科総論に関する研究

潰瘍性大腸炎モデルモルモットにおいてグルタミン経腸投与の意義を検討した結果, 潰瘍性大腸炎モデルモルモットにおいてグルタミン経腸投与によって門脈血中のエンドトキシン濃度が有意に低下した。この結果は, 潰瘍性大腸炎患者に対して高濃度グルタミン付加成分栄養剤の投与が有力な栄養療法である可能性を示唆する。

胃癌のため胃全摘を受けた患者で, 脾摘が術後早期の免疫能および術後感染症発症率に及ぼす影響を検討した。脾摘施行例では非施行例と比較して血清 IgM の上昇が有意に抑制された。しかし, 多変量解析による術後感染症発生に関する危険因子の検討では, 脾摘は独立した危険因子ではなく, 術中出血量が唯一の危険因子であった。

#### II. 乳腺・内分泌外科に関する研究

##### 1. 甲状腺に関する研究

これまで抗甲状腺癌モノクローナル抗体 JT-95 作成し, 甲状腺分化癌の血清診断の可能性を発表してきた。

今回, JT-95 が反応している抗原物質の同定を試みた。甲状腺癌細胞株 SW1736 の培養上清から JT-95 と特異的に反応する抗原物質を分離し, アミノ酸シーケンサーで分析した結果, JT-95 が認識している抗原物質は, シアル酸化されたフィブロネクチンと考えられた。また, JT-95 は甲状腺分化癌に 95% 以上の染色性があるが良性疾患にはほとんど

反応しないこと、甲状腺分化癌にはフィブロネクチンに対するレセプターを高率に持つことから甲状腺癌の転移と関係があることが示唆された。

## 2. 乳腺に関する研究

### 1) 臨床研究について

家族性乳癌について臨床研究を行い、両側乳癌、他臓器癌が多いこと、また早期発症例が多く生存率が良好であるという結果を得た。また家族性乳癌の癌抑制遺伝子 p53 の germ-line mutation はみられなかったが、乳癌の進展には p53 が 20% 関与していることが判明した。

乳管内視鏡で乳管内を観察することで、従来適応外とされた血性分泌乳癌でも乳管内進展のない乳癌では乳房温存手術が可能であることを明らかにした。

### 2) 基礎研究について

乳癌のホルモン感受性に関する研究をモノクローナル抗体を用いて研究し、乳癌細胞のホルモン感受性とその増殖能は相反していることを明らかにした。また乳癌の予後因子を遺伝子学的立場から解析を行い Laminin, nm23 (NDP kinase), Factor 8 が no 乳癌の予後因子であることを報告した。

## III. 呼吸器外科に関する研究

放射線科との共同研究として、肺葉切除前後の肺機能をスパイロメトリーとアイソトープを用いて検討した。肺葉切除後の患側肺の換気血流分布は低下し、患側肺の血流低下は換気の低下より著明であった。また、術前後の胸部 CT 検査より各肺葉の容量と形態の変化を検討した。この結果、術前の胸部 CT とスパイロメトリーから術後の肺機能を正確に予測できることが判った。

肺切除術や気管・気管支形成術が普及した現在、気管支の創傷治癒を検討することは重要な課題である。そこで、家畜豚を用いて気管支断端閉鎖部位に対するフィブリン製剤の被覆効果を検討し、同製剤の気管支断端部に対する創傷治癒促進効果が証明された。

## IV. 消化器外科に関する研究

### 1. 胃に関する研究

進行胃癌の多発肝転移症例および腹膜転移症例に対して 1990 年 7 月より動脈内膜留置カテーテルを用いた新しい化学療法 (FLEP 化学療法) を施行し検討した。肝動注 4 例、亜選択的動注 6 例にて同療法を施行して、多発肝転移巣に対し PR80% (4/5)、腹膜転移巣に対して PR28% (2/7) の結果を得た。

FLEP 肝動注療法の多発肝転移巣に対する奏功率は 75% (3/4) で、3 例の生存期間はいずれも 1 年以上であり、うち 1 例は 2 年以上生存した。

幽門側胃切除術後の残胃 77 例について、*Helicobacter pylori* の感染状況を調査したところ、66 例 (85.7%) に感染を認めた。現在、残胃病変と *H.pylori* 感染との関連、治療法などについて検討を加えている。

### 2. 大腸に関する研究

大腸癌における肝転移予測因子としての nm23/NDPkinase (Nucleoside Diphosphate Kinase) の有用性を知る目的で、免疫組織化学的に大腸原発巣および肝転移巣の nm23/NDPkinase の発現を検索し、病理組織学的因子および肝転移との関連を検討した。その結果、病理組織学的背景を等しくした大腸進行癌 90 例の検討において、nm23/NDPkinase の発現は肝転移例で有意に高率であり、大腸進行癌における nm23/NDPkinase の発現と肝転移は正の相関を示し、原発巣での免疫組織化学的方法による nm23/NDPkinase 発現の検索は、肝転移予測因子の一つとして有用であることが示唆された。

### 3. 肝・胆・膵に関する研究

#### 1) 肝再生に関する研究

閉塞性黄疸、糖代謝異常、および切除予定部支配門脈枝結紮が肝再生に及ぼす影響をラットを用いて検討した。

総胆管結紮後 1 日目に肝切除を施行した場合、対照群と比較して残肝重量、核酸含量は増加したことから、閉塞性黄疸初期における肝切除は肝再生の観点からは必ずしも危険ではないと思われた。

Streptozotocin 投与し、インスリン欠乏状態にしても肝臓再生は低下しなかった。また正常およびインスリン欠乏ラットにおいてグルカゴンと Hepatocyte growth factor の肝再生に対しての相乗作用は認められなかった。

門脈結紮後 1 日目に肝切除を施行すると肝再生能は対照群まで回復していた。経皮経肝門脈塞栓症後肝切除を施行する場合、塞栓後 7 日目移行に施行すべきであると思われる。

#### 2) 胆道再生に関する研究

胆道上皮障害時において、循環血分泌型 IgA 濃度と胆嚢内胆汁および胆内胆汁中分泌型 IgA 濃度とが強い正の相関を持つことが、胆道外科手術症例における臨床研究で判明した。この結果は分泌型 IgA が胆道上皮成長因子である可能性を示唆していると考えている。



## V. 小児外科に関する研究

小児固形腫瘍の中で最も発生頻度が高い神経芽腫の治療成績は、集学的治療により向上してきているが十分に満足できるものではないので、神経芽腫に関する基礎的研究を主に行った。

数多くの血管新生阻害物質中、如何なる物質が神経芽腫の増殖・浸潤を抑制するか、さらに個々の症例に対して有効な血管新生阻害物質はなにかを短時間に検索する方法の確立がまず求められる。そこで短時間かつ簡便に血管新生を観察できるミリポアチャンパー法とこれを定量的に評価する画像解析法による実験を行った。実験の結果、マウス神経芽腫C1300は血管新生物質を分泌しており、この物質による血管新生作用はTNP470により抑制されることが明らかになった。

神経芽腫の転移標的臓器に対する接着機構の解析実験を同じくC1300を用いて行った。C1300は静注、脾臓内注入いずれにおいても主に肝臓に転移巣を形成する。adhesion assayにおいても肝臓に対する親和性が高いことが確認できた。さらに各種酵素処理、ツニカマイシン処理を行ったところ、ツニカマイシン処理時のみ肝凍結切片への接着が60%低下し、腫瘍細胞上の糖蛋白の関与が示唆された。また細胞外マトリックス構成蛋白上への接着能を観察すると、ビトロネクチン、フィブロネクチンの接着性が高く、いずれも合成ペプチドRDGにより競合的に阻害された。

Compromized hostではbacterial translocation (BT)が起こることが知られている。担癌状態、とくに担癌末期においてはBTが予想されるので、腫瘍増殖とBTとの関連について研究を行った。A/JマウスにC1300を移植し、経口投与した蛍光ラテックスビーズの腸間膜リンパ節への取込みを観察すると、腫瘍が確認できない担癌早期においてもBTが発生した。腸間膜リンパ節の細菌培養でも同様の結果が得られ蛍光ラテックスビーズの移行と有意な相関を示した。走査電顕による腸粘膜の観察では、光顕所見ではみられない絨毛の変化が経日的に認められた。

## VI. 血管外科に関する研究

下肢の慢性動脈閉塞性疾患の治療として行われている腰部交感神経節切除の効果と持続性について、<sup>99m</sup>TcMAA下肢動注法により画像的および数値的に評価を行い、その効果が長期にわたり持続することを報告した。

特異な阻血性病変である糖尿病神経障害性壊疽の

病態について血管外科的な観察を行ってきた。この病態に基づいた治療としてリポPGE<sub>1</sub>を用いた薬物療法を施行し、その有効性を認めている。下肢静脈瘤に対する硬化療法は近年食道静脈瘤に硬化剤の注入治療が発展したのに並行して、本邦でも見直されるようになった。当科で改良を加え施行した下肢静脈瘤の治療成績を報告した。

自家静脈を動脈グラフトとして使用する際に、自然の先細りを生かして用いるには静脈弁を切開して逆流を可能にする必要がある。そのための弁切開器を独自に開発し、臨床に使用して良好な結果を得ている。

## VII. その他

教授伊坪喜八郎は3月2日に東京で第76回日本気管支学会関東支部会を開催した。

## 研究業績

### I. 原著論文

1. 外科総論に関する研究
  - 1) Fujita T, Sakurai K. Efficacy of glutamine-enriched enteral nutrition in an experimental model of mucosal ulcerative colitis. *Br J Surg* 1995; 82: 749-51.
  - 2) 藤田哲二, 石川正昭. 胃癌と脾摘一術後免疫能の変動とその臨床的意義. *消化器癌* 1995; 5: 415-9.
2. 乳腺・内分泌外科に関する研究
  - 1) 武山 浩, 田中知行, 篠崎 登, 山下晃徳, 長原修司, 塩谷尚志, ほか. 乳腺原発血管肉腫の遺伝子学的検討. *乳癌の臨* 1995; 10: 314-5.
  - 2) 阿部 文, 東條克能, 長谷川 節, 本田英比古, 篠崎 登, 酒井 紀. 甲状腺機能亢進症軽快後に乳頭腺癌を合併したミトコンドリア異常症(CPEO)の1例. *ホルモンと臨* 1995; 43 (増刊): 111-4.
  - 3) 中野聡子. 乳癌細胞のホルモン感受性とその増殖態度. *慈恵医大誌* 1995; 110: 603-12.
  - 4) Fukunaga M, Shinozaki N. Immunohistochemical and flow cytometric study of neuroendocrine carcinoma of the skin. *Pathol Int* 1995; 45: 513-9.
  - 5) 野木裕子, 内田 賢, 佐伯知行, 中野聡子, 塩谷尚志, 山下晃徳, ほか. 術前血清CEA値が高値を示した非浸潤性乳癌の1例. *乳癌の臨* 1995; 10: 753-6.
  - 6) 山下晃徳, 塩谷尚志, 内田 賢. 家族性乳癌患者におけるp53遺伝子配偶子突然変異の検討. *慈恵医大誌* 1996; 111: 19-25.

### 3. 呼吸器外科に関する研究

- 1) 秋葉直志, 齊藤祐二, 山下 誠, 野田 剛, 尾高 真, 大木隆生, ほか. Marfan 症候群に合併した自然気胸の1手術例. 日呼外会誌 1995; 9: 602-5.
- 2) 白川崇子, 森 豊, 守谷悦男, 土肥美智子, 川上憲司, 秋葉直志, ほか. 胸腔内悪性および良性病変に対する<sup>99m</sup>Tc-MIBI の SPECT 像. 日医放線学会誌 1995; 55: 587-92.
- 3) 山下 誠, 秋葉直志, 野田 剛, 栗原英明, 古田島太, 深草元紀, ほか. 同時性に二つの病変が存在した肺カルチノイドの1例. 慈大呼吸疾研会誌. 1995; 7: 21-2.
- 4) 山下 誠, 秋葉直志, 野田 剛, 高木正道, 栗原英明, 古田島 太, ほか. 後縦隔腫瘍に対する胸腔鏡ガイド下手術の1例. 慈大呼吸疾研会誌 1995; 7: 47-8.
- 5) 秋葉直志, 野田 剛, 高木正道, 尾高 真, 塩谷尚志, 栗原英明, ほか. 鎖骨切離により切除しえた左頸部局所再発肺癌の1例. 慈大呼吸疾研会誌 1995; 7: 55-6.
- 6) 高木正道, 秋葉直志. 肺切除後の気管支断端閉鎖部位の治癒過程におけるフィブリン接着剤の効果に対する研究. 慈恵医大誌 1996; 111: 145-54.
- 7) 野田 剛. 肺切除後の残存肺の体積および換気血流変化に関する研究. 慈恵医大誌 1996; 111: 199-206.

### 4. 消化器外科に関する研究

- 1) 河野修三, 織田 豊, 戸谷直樹, 正岡直子, 平林 剛, 保谷芳行, ほか. 胃癌肝転移に対する 5-FU, Leucovorin, Etoposide, Cisplatin (FLEP) 一肝動注療法の検討. 癌と化療 1995; 22: 695-8.
- 2) 松田 実, 小林 進, 田辺義明, 山寺 仁, 鈴木且麿, 西田 雄, ほか. 腹部血管造影時の鼠径部圧迫解除後に肺動脈閉塞を起した肝血管腫の一例. Therapeutic Research 1995; 16: 366-71.
- 3) 岡部紀正. 経口用キノロン薬 balofloxacin の胆汁中および胆嚢組織内移行. 日化療会誌 1995; 43: 353-8.
- 4) 岡部紀正, 飯野年男, 石井義縁, 小川匡市, 保谷芳行, 山下晃徳, ほか. 残胃における *Helicobacter pylori* の感染状況について. 日外感染症研 1995; 7: 217-23.
- 5) Inoue S\*, Nagao T\*, Ishida Y, Wada C, Beck Y\*, Uchida H\* (\*University of Tokyo), et al. Successful resection of a large hepatoblastoma in a young adult; Report of a case. Surg Today 1995; 25: 974-99.
- 6) 竹村隆夫, 土肥直樹, 齊藤瑠夫, 吉田二教, 井上康一, 金井正樹. 魚骨の消化管穿孔による腹腔内膿瘍の1例. 日臨外医会誌 1995; 56: 2458-62.
- 7) 佐伯知行, 藤田哲二. 肝再生に対するグルカゴンと hepatocyte growth factor の効果一肝切除ラットモデルを用いた in vivo における実験的検討一. 慈恵医大誌 1996; 111: 219-26.

- 8) 和田知可志, 畝村泰樹, 野田 剛. 肝切除後早期の形態的肝再生の解析. 慈恵医大誌 1996; 111: 207-18.
- 9) 田中知行. 大腸癌における転移抑制遺伝子産物 nm23/NDPkinase の免疫組織化学的検討一肝転移予測因子としての有用性について一. 慈恵医大誌 1996; 111: 219-26.

### 5. 小児外科に関する研究

- 1) 黒部 仁, 山崎洋次, 祐野彰治, 原 章彦, 金井正樹, 伊坪喜八郎. 出生前診断された先天性嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM) の2手術例. 小児外科 1995; 27: 1257-60.
- 2) Yoshida K, Yamazaki Y, Mizuno R, Yamadera H, Hara A, et al. Laparoscopic splenectomy in children. Preliminary results and comparison with the open technique. Surg Endosc 1995; 9: 1279-83.
- 3) 山崎洋次, 山寺 仁, 金井正樹, 伊坪喜八郎. 小児外科手術における貯血式自己血輸血の経験. 小児外科 1995; 27: 1075-80.
- 4) 金井正樹, 山崎洋次, 吉田二教, 山寺 仁, 原 章彦, 吉澤穰治. Ramstedt 手術にも止血材料は必要である一フィブリン糊(ペリプラス P)の効果一. 外科診療 1995; 37: 1107-10.

### 6. 血管外科に関する研究

- 1) 赤羽紀武, 大木隆生, 戸谷直樹, 立原啓正, 石井義縁, 伊坪喜八郎. 新しい視点からみた下肢静脈瘤手術療法. 手術 1995; 49: 975-86.
- 2) 赤羽紀武, 大木隆生, 戸谷直樹, 立原啓正, 石井義縁, 伊坪喜八郎. 糖尿病性壊疽の治癒促進一リポ PGE<sub>1</sub> を中心とした薬物療法. 治療 1995; 77: 3180-6.

## II. 総 説

- 1) 内田 賢. 乳癌診断上の新しい方略. 外科 1995; 57: 509-15.
- 2) 山崎洋次. 開腹手術の既往のないイレウス. 小児外科 1995; 27: 675-9.
- 3) 山崎洋次. 小児外科領域における内視鏡. 日医新報 1995; 3723: 20-5.
- 4) 山崎洋次, 吉澤穰治. ドレーンの種類と予期される事故. 小児看護 1995; 18: 1480-4.
- 5) 内田 賢. マンモグラフィ. 臨検 1995; 39: 1137-42.
- 6) 吉田和彦, 山崎洋次, 伊坪喜八郎. 小児に対する腹腔鏡下手術の現況と問題点. 外科治療 1995; 73: 683-90.

### III. 学会発表

- 1) 藤田哲二, 小林 進, 保谷芳行. 肝・胆道侵襲時における分泌型 IgA の体内動態. 第 95 回日本外科学会総会. 名古屋. 4 月.
- 2) 田中知行, 池上雅博, 下田忠和(国立がんセンター), 牛込新一郎. 肝転移陽性大腸進行癌の臨床病理学および免疫組織学化学的検討. 第 84 回日本病理学会総会. 名古屋. 4 月.
- 3) 岡部紀正, 飯野年男, 保谷芳行, 山下晃徳, 串田則章, 桜井 馨, ほか. 残胃の潰瘍における *Helicobacter pylori* の除菌と治療効果. 第 43 回日本化学療法総会. 東京. 6 月.
- 4) 金井正樹, 山崎洋次, 水野良児, 吉田二教, 原 章彦, 吉澤穰治, ほか. 先天性腸閉塞, 狭窄症の治療成績. 第 9 回日本小児救急医学会. 東京. 6 月.
- 5) 赤羽紀武, 三浦金次, 大木隆生, 戸谷直樹, 立原啓正, 石井義縁. 下肢静脈瘤硬化療法の付加手技の試み. 第 15 回日本静脈学会学術総会. 福島. 6 月.
- 6) 山寺 仁, 山崎洋次, 金井正樹, 原 章彦, 吉澤穰治, 水野良児, ほか. 切除不能肝芽腫に対する delayed primary operation: TAE と術前化学療法の効果. 第 32 回日本小児外科学会総会. 横浜. 6 月.
- 7) 内田 賢, 中野聡子, 塩谷尚志, 長原修司, 山下晃徳, ほか. 原発性乳癌に対する Neo-adjuvant chemotherapy の組織学的効果. 第 3 回日本乳癌学会総会. 大阪. 7 月.
- 8) 武山 浩, 内田 賢, 篠崎 登, 南雲吉則, 長原修司, 山下晃徳, ほか. Laminin, nm23 (NDP kinase), FacterVIII による no 乳癌予後因子の検討. 第 3 回日本乳癌学会総会. 大阪. 7 月.
- 9) Okabe N. *Helicobacter pylori* infection in the residual stomach and therapy of anastomotic ulcer. 19th International Congress of Chemotherapy. Montreal. July.
- 10) 吉田和彦, 岡部紀正. Linear stapler を用いた腹腔鏡下胃空腸吻合術. 第 46 回日本消化器外科学会総会. 福井. 7 月.
- 11) Kanai M, Yamazaki Y, Yoshizawa J, Mizuno R, Yuno S, Yoshida T, et al. Bacterial translocation in neuroblastoma (C1300) bearing mice. 36th World Congress of Surgery. Lisbon. Aug.
- 12) Akaba N, Itsubo K, Miura K, Ohki T, Toya N, Tachihara H, et al. Development of a newly designed venous valve cutter and its clinical use. 22nd World Congress of the International Society for Cardiovascular Surgery. Kyoto. Sept.
- 13) 藤川 亨, 小林徹也, 渡辺通章, 小川匡市, 田部昭博, 大野直人, ほか. 大腸穿孔性腹膜炎症例の検討. 第 25 回日本腹部救急医学会総会. 東京. 9 月.

- 14) Takeyama H, Kimura N, Hosoya T, Shinozaki N, Uchida K, Yamashita A, et al. A novel monoclonal antibody JT-95 specifically reacts with sialyl fibronectin of thyroid carcinoma. 11th International Thyroid Congress. Toronto. Sept.
- 15) 内田 賢, 中野聡子, 武山 浩, 篠崎 登, 伊坪喜八郎, 小林 直, ほか. 術前化学療法による乳房温存手術の可能性の検討. 第 33 回日本癌治療学会総会. 札幌.
- 16) 吉田和彦, 小林 進, 伊坪喜八郎. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における胆管損傷一機序による分類と予防法. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.
- 17) 正岡直子, 又井一雄, 織田 豊, 平林 剛, 保谷芳行, 河野修三, ほか. 胃原発悪性リンパ種の外科的治療. 第 57 回日本臨床外科医学会総会. 福島. 1 1 月.
- 18) 金井正樹, 山崎洋次, 水野良児, 吉田二教, 山寺 仁, 原 章彦, ほか. 小児の胆石症およびその類縁疾患に対する外科治療. 第 57 回日本臨床外科医学会総会. 福島. 11 月.
- 19) 吉澤穰治, 山崎洋次, 桑島成央, 水野良児, 祐野彰治, 原 章彦, ほか. 小児固形腫瘍における nm23/NDP キナーゼの発現について. 第 10 回日本小児がん学会. 京都. 12 月.
- 20) 藤田哲二, 尾高 真, 松田 実, 田辺義明, 佐伯知行, 小林 進, ほか. 疑似潰瘍性大腸炎モデルモルモットにおけるグルタミン付加成分栄養剤の効果. 第 47 回日本消化器外科学会総会. 大阪. 2 月.

### IV. 著 書

- 1) 細谷哲男. 甲状腺の疾患. 坂本穆彦編. 細胞診のベーシックサイエンスと臨床病理. 東京: 医学書院, 1995: 226-30.
- 2) 吉田和彦. 語源で覚える医学英語辞典. 東京: メディカル・ビュー社, 1995.
- 3) Kohno S, Oda Y, Masaoka N, Hirabayashi T, Houya Y, Fujita T, et al. Evolution of 5FU, Leucovolin, Etoposide and Cisplatin (FLEP) chemotherapy by arterial injection in the treatment of hepatic and peritoneal metastases from gastric cancer. In: Nishi M, Sugano H, Takahashi T, eds. Bologna: 1st International Gastric Cancer Congress Monduzzi Editore, 1995: 1481-3.

### V. その他

- 1) 金井正樹, 山崎洋次, 吉澤穰治, 水野良児, 祐野彰治, 吉田二教, ほか. マウス神経芽腫 (C1300) 担癌状態における bacterial translocation. 日外感染症研 1995; 7: 71-4.
- 2) 石川正昭. 下肢病変と脈管疾患. 中央区医師会雑誌 1995; 10: 19-23.

## 外科学講座第2

- 教授：青木 照明 胃生理と消化性潰瘍の治療法，門脈圧亢進症の外科的治療，食道・胃接合部の機能と外科的治療，逆流性食道炎の病態と治療，食道癌の外科的治療
- 教授：平井 勝也 胃・大腸悪性腫瘍の外科的治療
- 助教授：高橋 恒夫 肝・胆・膵の病態と外科的治療，腹腔鏡下外科的手術
- 助教授：久保 宏隆 外科栄養代謝，癌細胞の代謝，乳癌の外科的治療
- 講師：稲垣 芳則 門脈圧亢進症の病態と治療，肝移植
- 講師：永田 徹 外科的感染症，頸胸部疾患の外科的治療
- 講師：羽生 信義 食道疾患の外科的治療，消化管の運動生理
- 講師：柏木 秀幸 消化性潰瘍の病態と治療，胃術後障害の研究，腹腔鏡下外科手術
- 講師：高山 澄夫 胃の悪性腫瘍，胃癌の拡大・縮小手術，胃癌に対する科学療法
- 講師：小野 敏孝 創傷治癒，乳腺の外科的治療
- 講師：伊藤 顕彦 膵疾患の診断と外科的治療，胃膵相関に関する臨床的研究
- 講師：足利 建 大腸悪性腫瘍の外科的治療
- 講師：柳澤 暁 肝・胆・膵の悪性腫瘍の外科的治療，腹腔鏡下外科手術
- 講師：古川 良幸 胃・大腸悪性腫瘍の外科的治療，消化管の運動生理

### 研究概要

#### I. 外科学講座における教育・研究の「在り方」

外科医の修練に技術の錬磨が不可欠であることは当然であり，一定期間に一定数の「手術症例」を経験させていく必要がある。また，術前・術後の管理等も絶えず修練していかなければならない。しかし，このような「修練」は適格な指導者の下で，各年次に亘り，一年上の経験者が一年下を教える形で，絶え間

なく引き継がれねばならない。しかも，症例の多数性が，その重症度も含めて必要とされる。

同じ事は学生の教育についても言える。クリニカルクラークシップの有用性が唱えられる故である。病棟におけるグループの中で教育されていくものである。

レジデント制による若い医師の教育強化が必要で関連派遣病院の有効利用が不可欠である。

研究に関しては，臨床に立脚した研究が特に外科においては強調されねばならない。基礎研究に没頭するあまり，外科臨床に適応できなくなるケースも見受けられるが，個人の人生設計の中で調整が必要となる。診療部門の分離はこのような意味では，研究者の養成にはマイナスとなるかもしれないが，真の意味での「臨床研究」のあり方を見直すべき時期に来ていると考える。同様に大学院のあり方も明確にしておくべきであり，外科講座においては，外科医志望者の3年以上に亘る基礎研究室滞留は好ましくないと考えている。

医学教育学会の臨床系大学院のあり方についてのワーキンググループ報告書によれば，臨床系大学院は臨床医学の新たな発展にとって必須の存在であることを強調するとともに，履修期間を現行の4年間から3年間に短縮することを提唱している。妥当な意見であると思う。

勿論，大学院以外のコースでの臨床研究も同上の理由により必要・不可欠であり，単に日常的診療技術の修練のみでは，应用能力を備えた「考える外科医」の育成は難しい。しかし，従来の「外科講座」内での研究遂行では，その先端性・時間的・経済的有効性に既に限界があり，単一講座の伝統・名声を継承することは困難である。大学附属研究所の有機的有効利用が望まれるが，大学当局の研究に対する経済的基盤強化策が切望される。（青木照明）

#### II. 胃分泌・胃手術後骨代謝に関する研究

研究概要：消化管良性疾患の病因・病態の解明と外科治療について，次の5つの臨床的，実験的研究が行われている。

1. 長期減酸治療の胃粘膜に与える影響：ヒスタミン  $H_2$ -受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬の長期投与による胃内分泌細胞数（G-，D-，ECL-細胞）の変化と他の調節薬剤の影響， $H_1$  受容体の影響に関して検討を行っている。

2. ヘリコバクターピロリ感染と胃機能：潰瘍・胃炎発生の要因となるヘリコバクターピロリ感染の胃分泌機能への影響を実験的・臨床的に検討してい

る。

3. 外科手術の噴門機能に与える影響：24時間pHモニタリング, Vector Volume, そして内視鏡的噴門形態からの検討を行っている。

4. 胃手術の骨障害の病因と治療：胃切後の骨障害の発生と治療に関し、実験的・臨床的検討を行っている。

5. 腹腔鏡下手術：消化器良性疾患に関する腹腔鏡下手術の器材ならびに手技の開発。

### III. 消化管運動に関する研究

研究概要：動物実験と並行し、過去の動物実験から得られた知見を踏まえ臨床研究にも力を注いでいる。

1. 消化管運動改善薬に関する研究：新しく開発された消化管運動改善薬の作用機序の解明および臨床治験を行っている。

2. 臨床的消化管運動機能測定法の確立に関する研究：アイソトープや不透過マーカー法による胃排出検査法の確立をめざしている。

3. 食道疾患に関する研究：アカラシア・逆流性食道炎・バレット食道の病態を解明し、手術の効果を運動機能の面から検討している。

4. 食道・胃術後障害に関する研究：食道切除術後の再建臓器機能や胃切除術後逆流性食道炎・胆石症など術後障害の病態解明を行っている。

5. 大腸・排便機能に関する研究：大腸炎が運動機能に及ぼす影響およびその回復過程に関する検討。慢性便秘症の病態の解明とその手術適応・手術術式を検討している。

### IV. 胃悪性疾患に関する研究

1. 胃癌縮小手術：早期胃癌を対象に、術後QOLを重視した臓器機能温存術式としての縮小手術術式および再建術式の確立を目指し、その臨床評価を行っている。

2. 胃癌術前化学療法：進行胃癌を対象に術前化学療法を試み、治癒率の向上を目指している。また、その組織学的効果より術前化学療法の効果判定基準、治療法の確立を追及している。

3. 発癌：難治性潰瘍長期維持療法における背景胃粘膜変化（発癌の可能性）に関して臨床病理組織学的、実験的に検討を行っている。

### V. 肝臓、門脈圧亢進症、移植の研究

1. 肝臓外科：肝硬変を基礎疾患に有する患者の外科手術に際し、他臓器相関・術後の全身病態との

関連を解明している。とくに特発性細菌性腹膜炎の発生機序と術中汚染度、門脈敗血症を中心に研究している。肝細胞癌に対し、TAE・PEIT・切除と動注リザーバー化学療法の組合せの治療効果および治癒切除例に対する再発防止を目的とした動注化学療法を検討している。実験的には血管新生抑制薬局注による腫瘍縮小、壊死効果を検討している。胆管細胞癌は術前化学療法、放射線照射、拡大肝切除の成績と放射線照射、ステント留置例との予後の比較を行っている。

2. 門脈圧亢進症：門脈圧亢進による消化管の血行動態の変化、とくに胃壁血行動態の変化を中心に臨床的、実験的研究を行っている。門脈圧亢進性胃症の薬物治療、胃・十二指腸静脈瘤の血行支配の解明を臨床的に研究している。

3. 移植外科：心停止肝の移植への応用をめざし実験的に摘出肝のviabilityの測定と薬物灌流による肝細胞機能の活性化をめざしている。また肝細胞移植において移植細胞増殖薬を用いた細胞培養シアンモニアの消長を指標に実験的検討を行っている。

### VI. 胆道の研究

1. 胆道癌の集学的治療に関する研究：胆道癌治療成績の向上を目的として、術前放射線療法に動注化学療法を組み合わせ、また、術中、術後の放射線療法の効果を検討している。

2. 腹腔鏡下胆嚢摘出術に関する研究：腹腔鏡下胆嚢摘出術における術中造影の方法を検討している。

### VII. 膵臓生理に関する研究

1. ラット膵外分泌能について：膵液・胆汁灌流システムを用い、ラット胃全摘術、迷走神経切離術後の膵外分泌動態を検討し、胃膵相関についての研究を行っている。

2. 慢性膵炎ラットの膵再生について：膵遊離腺房細胞を用い、膵管結紮・膵炎ラットにおける経時的な膵再生についての研究を行っている。

3. 幽門輪温存頭頸十二指腸切除術の有用性についての検討：内分泌能の指標としてIVGTT（経静脈的糖負荷試験）を施行し、インスリン分泌能を中心に検討を行っている。

### VIII. 大腸悪性疾患

自律神経温存術：深達度pmまでの直腸癌に対しては自律神経温存術を行い、術後のQOLの向上を目指し、その臨床評価を行っている。

臨床病理学検討として、郭清リンパ節、移転陽性リンパ節数、および転移度が及ぼす遠隔成績の影響の検討を行っている。さらに次のテーマについて研究を進めている。

1. 大腸発癌における胆汁酸の影響に関する研究
2. 大腸発癌における迷走神経切離術の影響に関する研究
3. 直腸癌低位前方切除術における局所再発予防に関する研究
4. 早期大腸癌肝転移危険因子の検討
5. 大腸癌動注化学療法の有用性に関する研究

## IX. 外科代謝と栄養に関する研究

1. 各種消化器外科患者、特に高齢者の術前・術後病態の変化を知り、各種代謝の変化、特性を知り、術前・術後栄養管理における栄養投与方法、至適投与熱量、栄養組成について検討している。

2. 消化器手術術後の各栄養管理法における腸粘膜への影響 (Bacterial Translocation) を臨床的に検討している。

3. 胃全摘術後における食道空腸吻合部より肛側小腸粘膜の空腸・回腸粘膜の経時的病理的变化、代謝変動、さらに消化吸収機能変化について研究している。

4. 肝細胞癌におけるグルタミン代謝、プリン代謝の特性の検討と、癌治療におけるグルタミン代謝抑制剤投与の可能性について検討している。

5. ストレス潰瘍発生における胃粘膜組織障害とラジカル、サイトカインの検討と、粘膜アミノ酸代謝への影響について検討している。

## X. 外科的感染症と創傷治癒に関する研究

外科感染症については、深存性真菌症の術後早期診断法の検討を行い確立させた。現在は、その臨床的応用とデータ集積中である。

一方、創傷治癒については、術後縫合不全や難治性瘻孔に対するフィブリン糊の効果検討ばかりでなく、腹部実質臓器の手術時の体液漏出対策などを、実験的・臨床的に研究している。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 青木照明, 羽生信義, 古川良幸, 小村伸朗, 増田勝紀, 下田忠和. 食道胃接合部癌と機能異常, 消内視鏡 1995; 7: 541-7.
- 2) 青木照明, 柏木秀幸. 腹腔鏡下迷走神経切離術. 消外

1995; 18: 900-9.

- 3) 青木照明, 高山澄夫. 早期胃癌に対する神経温存手術. 手術 1996; 50: 339-44.
- 4) Kashiwagi H, Aoki T, Omura N, Watanabe M, Kimura K, Fukuchi Y, et al. Changes in gastric endocrine cells during longterm acid suppression and the role of prostaglandins. Kasuya Y, Tsuchiya M, Matsuo Y eds. Gastrointestinal function-regulation and disturbances, Vol. 13. Tokyo: Excerpta Medica 1995: 65-80.
- 5) Nobuo Omura, Teruaki Aoki, Hideyuki Kashiwagi, Nobuyoshi Hanyu, Yasunori Fukuchi: An index to predict outcome of surgery for reflux esophagitis based on the AFP classification. Surg Today 1995; 25: 861-6.
- 6) 柏木秀幸, 古賀紳一郎, 守屋祐介, 渡辺正光, 石橋由郎, 木村恵三, ほか. Helicobacter pylori 感染の十二指腸潰瘍分泌に与える影響について. 胃分泌研究会誌 1995; 27: 47-50.
- 7) 鈴木 裕, 柏木秀幸, 高岡 徹, 福地康紀, 渡辺正光, 石橋由郎, ほか. H2 受容体拮抗剤と超低カルシウム食の骨カルシウム代謝への影響. Therapeutic Research 1995; 16: 251-8.
- 8) 森田茂生. アカラシアの病態と外科治療に関する臨床的研究. 慈恵医大誌 1995; 110: 287-96.
- 9) 中田浩二. 幽門側胃切除術後の胆嚢運動機能に関する実験的研究. J Smooth Muscle Res 1995; 31: 23-32.
- 10) 古川良幸, 志賀由章, 羽生信義, 橋本慶博, 向井英晴, 西川勝則, ほか. 大建中湯の消化管運動に対する作用と術後イレウス治療に対する有用性. 日消外会誌 1995; 28: 956-60.
- 11) Nakata N, Ikoma A, Suzuki T, Reynolds JC, Campbell WL, Toda S, et al. Amelioration of intestinal dysmotility and stasis by Octreotide early after small-bowel autotransplantation in dogs. Am J Surg 1995; 169: 294-9.
- 12) 堤 純, 高山澄夫, 緒方直人, 関根千秋, 二村浩史, 櫻村弘隆, ほか. H2 ブロッカー長期投与ラットの背景胃粘膜における細胞増殖能の経時的変化について. 消癌の発生と進展 1995; 7: 351-2.
- 13) 高山澄夫, 青木照明, 二村浩史. 迷走神経切離術後の胃癌発生. 外科 1995; 57: 1288-95.
- 14) 岡本友好, 稲垣芳則, 椎野 豊, 中村純太, 中里雄一, 佐野勝英, ほか. 半導体レーザードップラー微小循環血流計による肝 viability の評価. 日消外会誌 1995; 28: 786-92.
- 15) Okamoto T, Schumacher IK, Chowdhury NR, Chowdhury JR, Fox IJ, et al. Treatment of acute

liver failure induced in rats by 90% hepatectomy by transplantaion of conditionally-immortalized hepatocytes. J Invest Med 1995; 43: 40.

- 16) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明, 足利 建, 黒田陽久, 佐藤 慶, ほか. 大腸癌における転移陽性リンパ節からみたリンパ節の意義—特にリンパ節数の個体差を考慮して—. 外科診療 1995; 37: 359-63.
- 17) 平井勝也, 河原秀次郎, 足利 建, 山田康裕, 木村知行, 黒田陽久, ほか. 直腸癌に対する低位前方切除術における術中直腸内洗浄の意義について. 日臨外医会誌 1995; 56: 2296-300.
- 18) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明, 足利 建, 木村知行, 佐藤 慶, ほか. 下部直腸癌における側方リンパ節郭清の程度と術後遠隔成績の関係について. 日消外会誌 1996; 29: 58-62.
- 19) 久保宏隆, 田畑泰博, 金田利明, 鈴木 裕, 柏崎 修, 青木照明. 高齢者胃癌手術後管理の問題点と対策—栄養管理を中心に—. 輸液・栄養ジャーナル 1995; 17: 291-8.
- 20) 金田利明, 久保宏隆, 田畑泰博, 富田春郎, 青木照明. DAB 肝癌ラットにおける DON 投与の有用性の検討 (グルタミン・アスパラギン酸代謝から). 日静脈・経腸栄養研究会誌 1996; 11: 108-10.

## II. 総 説

- 1) 青木照明. 胃食道逆流症(GER)と逆流性食道炎. 現代医療 1995; 27 (増刊 II): 1-3.
- 2) 高橋恒夫, 足利 建, 青木照明. 吐血・下血. 内科 1996; 77: 567-72.
- 3) 古川良幸, 森田茂生, 中田浩二, 西川勝則, 羽生信義, 青木照明, ほか. 特発性偽性腸閉塞症の診断と治療. 外科診療 1995; 37: 309-18.
- 4) 小村伸朗, 青木照明, 羽生信義, 柏木秀幸, 古川良幸. 逆流性食道炎の病態分類. 現代医療 1995; 27 (増刊 II): 1399-406.
- 5) 久保宏隆, 田部井功, 金田利明, 青木照明. 静脈・経腸栄養 UP DATE 胃・十二指腸疾患. 臨床栄養 1995; 66: 667-73.

## III. 学会発表

- 1) 柏木秀幸, 青木照明, 渡辺正光, 木村恵三, 鈴木 裕, 小村伸朗. 消化性潰瘍治療の新しい展開; 長期薬物療法を要する潰瘍の手術適応. 第 24 回日本医学会総会. 名古屋. 4 月.
- 2) 二村浩史, 下田忠和, 池上雅博, 高山澄夫, 青木照明. 胃内分泌細胞癌の形態計測による組織学的分類. 第 95 回日本外科学会総会. 名古屋. 4 月.
- 3) 古川良幸, 羽生信義, 森田茂生, 柏木秀幸, 小村伸朗, 青木照明. 食道アカラシアの検討. 第 81 回日本消化器

病学会総会. 横浜. 5 月.

- 4) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明, 足利 建, 黒田陽久, 佐藤慶一, ほか. 5FU 横隔膜下投与が及ぼす腸間膜リンパ節内濃度について. 第 81 回日本消化器病学会総会. 横浜. 5 月.
- 5) 伊藤顕彦, 鳥海弥寿雄, 柏木孝仁, 青木照明. 全胃温存瘻頭十二指腸切除術式における温存された全胃の術後瘻機能に対する影響. 第 81 回日本消化器病学会総会. 横浜. 5 月.
- 6) 羽生信義, 古川良幸, 太平洋一, 梶本徹也, 田中 純, 青木照明. 胃切除後の上部消化管機能異常. 第 37 回平滑筋学会総会. 横浜. 7 月.
- 7) 石井雄二, 稲垣芳則, 小川龍之介, 柳沢 暁, 青木照明. 血管新生抑制剤 (FR118487) によるラット実験肝癌に対する効果. 第 46 回日本消化器外科学会総会. 福井. 7 月.
- 8) 富田春郎, 田部井功, 金田利明, 田畑泰博, 久保宏隆, 青木照明. DAB 誘発肝細胞癌における担癌体非癌部肝組織のグルタミン代謝の影響. 第 32 回日本外科代謝栄養学会. 東京. 7 月.
- 9) 椎野 豊, 稲垣芳則, 石井雄二, 岡本友好, 横田徳靖, 青木照明. Spontaneously hypertensive rat が出血性ショックより受ける影響と肝移植ドナーの適応性について. 第 13 回肝移植研究会. 奈良. 7 月.
- 10) 柳沢 暁, 長 剛正, 石井雄二, 田中 純, 小川龍之介, 稲垣芳則, ほか. 限局型原発性硬化性胆管炎 4 例の検討. 第 37 回日本消化器病学会総会. 名古屋. 11 月.

## IV. 著 書

- 1) 青木照明, 久保宏隆, 田部井功. 重症度と手術適応. 大久保昭行, 木村 健, 井廻道夫, 伊藤 誠編. 消化器診療プラクティス: 急性腹症. 東京: 文光堂, 1995: 81-90.
- 2) 青木照明, 柏木秀幸, 石橋由朗. 外科治療の現状と将来. 亀田治男, 河合 忠, 山中 学, 三輪 剛編. メディコピア 33: 消化性潰瘍. 東京: 富士レビオ, 1996: 182-6.

## V. その他

- 1) 河原秀次郎, 石井博敏, 大野 誠, 朱 永真, 河原弥生, 平井勝也, ほか. 狭窄に対して Z スtent を用いた頸部食道癌の 1 例. 日臨外医会誌 1995; 56: 2617-20.
- 2) 櫻村弘隆, 小野敏孝, 平井勝也, 高橋恒夫, 青木照明. 出血により緊急手術を施行した乳腺悪性葉状腫瘍の 1 例. 日臨外医会誌 1995; 56: 2331-5.

## 青戸病院外科学講座

教授：高橋 宣胖 消化器癌の外科治療および  
癌化学療法  
講師：柵山 年和 内視鏡外科，癌化学療法，癌  
DNA 分析

### 研究概要

#### I. 内視鏡外科治療

早期胃，大腸癌に対して適応を選べば，縮小手術が可能であり，患者のQOLに利するところが大きい。この観点から，当科では内視鏡手術を積極的に行っている。

早期胃癌に対するEMR術式の適応条件について症例を重ねて検討し，一応の結論を報告した。また，EMR術式の適応とならない早期胃癌に対して，Intragastric Mucosal Resection法を試み，適応条件，術式の確立について検討中である。これまで腹腔鏡下大腸切除の適応として，良性腫瘍，早期大腸癌特に粘膜内癌を対象としてきたが，術式の適応拡大に関して種々の条件を評価中である。EMR術式の適応とならない早期直腸癌に対して，Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM)を行い，術式の有用性について評価中である。

#### II. 抗癌剤感受性試験，化学療法

進行癌，大腸癌に対してNeoabjuvant Chemotherapyを行い，抗腫瘍効果，生存率に及ぼす影響について検討し，ある程度の成績を上げてきた。さらにregimenを工夫し症例を重ねている。

蛍光法を利用した抗癌剤感受性試験FDA法を開発し，その有用性を評価中であるが，さらにP-glycoproteinの感受性試験，抗腫瘍効果に及ぼす影響，P-glycoproteinの定量化について研究を行った。また，内視鏡生検で得られた資料のDNA ploidy patternから化学療法を評価中である。まだ動物実験の段階だが，肝転移に対する抗癌剤の静脈内，動脈内，門脈内投与法の効果について検討中である。

#### III. 手術

機能維持，術後愁訴の減少，QOLの向上を目的として，胃，大腸癌に対して各種のpouch手術を行い，その有用性について評価を加えている。また，胃切除後の逆流性食道炎を防止するための術式を工夫し，臨床効果を検討中である。消化管手術について，ドップラー血流計を用いて，支配血管切離範囲と消

化管血流の関係を評価し，安全，合理的な切除範囲を設定すべく検討中である。潰瘍性大腸炎の大腸全摘術（肛門括約筋温存）や直腸癌の低位前方切除例に対しては，術前術後に肛門内圧を測定し，手術術式と術後の機能障害の程度，期間について測定している。現在症例を重ねて術式と機能障害の関係について検討中である。

#### IV. 悪性腫瘍

colon 26移植マウスを用いて，キレート剤 (Ca-EDTA)，血管新生阻害剤FRFFR118487の，腫瘍血管新生，抗腫瘍効果および局所再発に及ぼす影響について検討した。また，CEAの変化からみた腫瘍のdoubling time，免疫染色による原発巣と転移巣の病態の差について検討中である。胃，大腸癌について，加齢に伴う臨床病理学的変化，それに基づく治療上の問題点を取り上げて，対策を検討中である。

#### V. 癌在宅治療

再発，進行癌患者の治療に関しては，抗癌剤などによる集会的治療を施行するだけでなく，患者の状態とQOLを考えた治療が望ましい。患者の入院期間を短縮し，さらに患者のパフォーマンスステータスの維持ができれば，よりQOLを高めることができる。5年前より，民間のナースステーションの協力を得て，再発，進行胃，大腸癌患者の在宅栄養療法および在宅癌化学療法について積極的にを行っている。最近では，患者の状態による対応も向上し，在宅患者を常時数人は管理するようになってきているが，まだ解決しなければならない点も多く，有用性，問題点について検討中である。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 柵山年和，高橋宣胖，下野 聡，中村靖幸，水谷 央，山田哲也，ほか。早期大腸癌に対する経肛門の内視鏡下Microsurgeryの使用経験。Prog Dig Endosc 1995；46：120-1.
- 2) 水谷 央，高橋宣胖，柵山年和，大西健夫，高村誠二，猪又雄一，ほか。魚骨による食道穿孔の1例。Prog Dig Endosc 1995；46：138-9.
- 3) 一志公夫，黒田 徹。蛍光染色を用いた抗癌剤感受性試験。日癌治療会誌1995；30：84-1691.
- 4) 大西健夫。胃癌腹膜転移モデルの作成および合成ペプチドとDispaceによる転移抑制効果。慈恵医大誌1995；110：997-1004.



5) 高橋宣胖, 柵山年和, 高村誠二, 池上雅博. sm 直腸癌に対する transanal endoscopic microsurgery (TEM) 一適応と方法一. 消化器外科 1996; 19: 337-45.

### III. 学会発表

- 1) 一志公夫, 猪又雄一, 千葉井基泰, 高橋宣胖, 山本学, 鈴木博昭, ほか. 内視鏡的内痔核硬化療法と結紮術の適応. 第 49 回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜. 5 月.
- 2) 高村誠二, 渡辺一裕, 井上一成, 水谷 央, 下野 聡, 忠岡信彦, ほか. sm 胃癌とそのリンパ節転移陽性例の臨床病理学的検討. 第 65 回胃癌研究会. 東京. 6 月.
- 3) 下野 聡, 柵山年和. 苦痛なき内視鏡検査一大腸鏡検査の変遷. 第 60 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京. 6 月.
- 4) 黒田 徹, 柏木 明, 一志公夫, 猪又雄一, 玄 智庸, 高橋宣胖. 乳癌における P-glycoprotein の発現と制癌剤感受性試験および臨床効果. 第 3 回日本乳癌学会総会. 大阪. 6 月, 7 月.
- 5) 高村誠二, 柵山年和, 下野 聡, 中村靖幸, 一志公夫, 大西健夫, ほか. TEM (経肛門の内視鏡下マイクロサージェリー). 第 74 回成医会青戸支部例会. 東京. 6 月.
- 6) 柵山年和, 高橋宣胖, 渡辺一裕, 中村靖幸, 下野 聡, 猪又雄一, ほか. 抗癌剤の術前投与による感受性試験-術前後の核 DNA 量測定および TSIR 測定による評価判定. 第 44 回日本消化器外科学会総会. 福井. 7 月.
- 7) 中村靖幸, 柵山年和, 忠岡信彦, 渡辺一裕, 高村誠二, 下野 聡, ほか. 大腸 Villous 様腫瘍の核 DNA 解析と P53 染色. 第 13 回癌 DNA 研究会. 鳥取. 8 月.
- 8) 忠岡信彦, 井上一成, 中村靖幸, 水谷 央, 渡辺一裕, 柵山年和, ほか. CDDP・UFT 前投与症例による biochemical の検討. 第 33 回日本癌治療学会総会. 札幌. 9 月.
- 9) 井上一成, 忠岡信彦, 猪又雄一, 石川隆志, 一志公夫, 黒田 徹, ほか. 5'-DFUR 投与後, 致死的な副作用を来し DPD 欠損症が疑われた乳癌の 1 例. 第 33 回日本癌治療学会総会. 札幌. 9 月.
- 10) 柵山年和, 高橋宣胖, 高村誠二, 伊坪喜八郎, 足利健, 青木照明, ほか. 直腸肛門外科における経肛門の内視鏡下マイクロサージェリー (TEM) の利用. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.
- 11) 黒田 徹, 一志公夫, 猪又雄一, 柏木 明, 玄 智庸, 高橋宣胖. 乳癌における P-glycoprotein の発現と in vitro 制癌剤感受性試験および臨床効果. 第 112 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 12) 柵山年和, 高橋宣胖, 高村誠二, 一志公夫, 忠岡信彦, 黒田 徹. 大腸癌における内視鏡外科手術の適応と限界. 日本消化器関連学会. 東京. 10 月.
- 13) 水谷 央, 高橋宣胖, 黒田 徹, 柵山年和, 忠岡信彦, 大西健夫, ほか. 当科における乳房温療法. 第 75 回成医会青戸支部例会. 東京. 11 月.
- 14) 玄 智庸, 黒田 徹, 忠岡信彦, 柵山年和, 高橋宣胖, 宮沢善夫, ほか. 転移性との鑑別が困難であった原発性胃絨毛癌の 1 例. 第 759 会外科集談会. 東京. 11 月.
- 15) Isshi K, Yamamoto M, Suzuki H, Takahasi N. Endoscopic variceal ligation using a pneumo activate EVL device. International gastrosurgical Club 1995. Thailand. Dec.
- 16) 山本真司, 柵山年和, 大西健夫, 高橋宣胖. 腹腔鏡下胆嚢摘出術中胆管損傷の一例. 第 61 回日本消化器内視鏡学会. 東京. 1 月.
- 17) 忠岡信彦, 下野 聡, 高村誠二, 黒田 徹, 柵山年和, 高橋宣胖, ほか. びまん浸潤性胃癌高度進行症例に対する (DDP・UFT 療法による Neoadjuvant Chemotherapy) の検討. 第 66 回胃癌研究会. 東京. 1 月.
- 18) 玄 智庸, 忠岡信彦, 一志公夫, 柵山年和, 高橋宣胖. びまん浸潤性胃癌変に対する化学療法における補助的効果判定法の検討. 第 66 回胃癌研究会. 東京. 1 月.
- 19) 渡辺一裕, 柵山年和, 一志公夫, 忠岡 信彦, 黒田 徹, 高橋宣胖, ほか. 当院における大動脈周囲リンパ節陽性例の臨床病理学特徴と予後について. 第 44 回大腸癌研究会. 東京. 2 月.
- 20) 黒田 徹, 柏木 明, 一志公夫, 猪又雄一, 玄 智庸, 高橋宣胖. 乳癌における P-glycoprotein と感受性試験. 第 29 回制癌剤適応研究会. 岩手. 3 月.

## 第三病院外科学講座

教授：伊坪喜八郎	一般外科，食道・肺・縦隔の外科，癌の治療
教授：安藤 博	一般外科，消化器外科，消化器内視鏡，外科学史
助教授：小室 恵二	一般外科，乳癌の外科と化学療法
講師：長山 瑛	一般外科，消化器外科，胃癌の治療
講師：橋口 文智	一般外科，消化器外科，肝・胆・膵の外科
講師：桜井 雅夫	胸部外科
講師：三森 教雄	消化器外科
講師：岩本 公和	消化器外科

### 研究概要

専門分化による外科各領域の進歩発展に努力するとともに，全ての教室員が全外科領域の専門的基礎と技術を吸収できるように指導している。さらに外科学の基礎教育にも意を用い，とくに研修医と学生の指導にも力を注いでいる。

#### I. 胸部外科

呼吸器疾患に関しては，肺癌の治療成績の向上を最重点にしている。

最近 11 年間の非小細胞肺癌の 5 年生存率は，I 期 73%，II 期 62%，IIIA 期 24%，IIIB 期 21%，IV 期 0% で，他施設とほぼ同じ成績である。

手術は，肺切除+R2a のリンパ節郭清を標準術式とし，進行例（とくに T 因子進行例）には積極的に拡大手術を施行し，さらに術前後の化学療法，放射線療法を組み合わせた集学的治療により治療成績の向上を目指している。

現在，組織型別，病期別についてきめ細かい strategy を検討中である。

肺癌症例の周術期の細胞性免疫能の変動について末梢血リンパ球サブセットの解析を行っている。また肺癌の悪性度の指標として核 DNA 量，各種増殖関連因子（BrDU, PCNA），p53 蛋白の免疫組織化学染色などを行い，臨床病理所見との関連を検討している。

食道癌に対しては，Im より口側で深達度が sm 以上の症例には，積極的に 3 領域リンパ節郭清を伴う外科的切除を行い，m2 までの症例には内視鏡的粘膜切除術を行っている。

#### II. 消化管の外科

教室における最近 10 年間の早期胃癌の占める割合は 42% であり，その臨床病理学的特徴から転移をきたさない病変が明らかになりつつある。m 癌の 96% は，リンパ節転移を認めず病巣部を完全切除することにより治癒が期待できる。縮小手術として内視鏡的胃粘膜切除，経皮経胃壁内視鏡下粘膜切除，腹腔鏡下胃楔状切除，幽門輪温存胃部分切除を施行している。術前深達度診断が 100% でないが内視鏡，超音波内視鏡を駆使し術後の QOL の向上のために個々の症例に適切な治療が施せるよう検討中である。

進行癌に対しては術前に非治癒因子が認められた場合術前化学療法を行い手術適応の有無を検討している。抗癌剤の感受性試験を術前の生検材料から得られるよう検討中である。

また，切除標本を用いて免疫組織学的検索により胃癌組織の悪性度を検索している。

大腸癌に関しては，各種臨床病理学的に予後の検討を行い，大腸癌の治療方法を決定し，積極的なリンパ郭清，転移巣の切除，神経温存術などを行っている。直腸の腫瘍に対し経肛門内視鏡下マイクロサージェリーを導入し，機能温存術を心掛け，また腹腔鏡アシストによる腸切も行っている。術前術後の大腸癌患者の免疫能を末梢リンパ球サブセットで解析し，術前では NKcell の低下，術後も免疫能の低下があり，術前より免疫療法を行っている。新しい悪性度として DNA ploidy pattern と PCNA 陽性細胞率を測定し，検討している。また肝転移と細胞外マトリックスとの関係を検討したところ，ラミニン，コラーゲン IV の染色陽性例に転移が多くみられた。

#### III. 消化器内視鏡

消化器内視鏡は，内視鏡の診断と治療にますます威力を発揮し，われわれも診断と治療に関して向上を目指し，とくに治療について動物による基礎的検討を基に新たな臨床研究に取り組んでいる。

とくに従来の内視鏡と新たに腹腔鏡を組み合わせた経皮経胃壁内視鏡下粘膜切除術（PTEMR, percutaneous transgastric wall endoscopic mucosal resection）を考案した。

診断については，病巣の良悪性の鑑別とその広がり の判定に色素散布法を積極的に取り入れている。また深達度診断とリンパ節転移の有無に関しては，超音波内視鏡を駆使して良い成績を得ている。

胆道系疾患と大腸疾患に対しても内視鏡治療の A

アプローチは、拡大されている。

以上の検討成績は、関連学会、研究会にて報告を行ってきた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 木下智樹, 坂元吾偉, 秋山 太, 霞富士雄, 小室恵二. 乳腺症の臨床病理像にみる経年的変化. 乳癌の臨床 1995; 10: 505-12.
- 2) 村井隆三, 安藤 博, 若林真理, 羽田丈紀, 長山 瑛, 伊坪喜八郎, ほか. 早期胃癌に対する経皮経胃壁内視鏡下粘膜切除術 (PTEMR). 手術 1995; 49 (9): 1343-8.
- 3) 三森教雄, 村井隆三, 安藤 博, 楠山 明, 長山 瑛, 伊坪喜八郎, ほか. 早期胃癌に対する腹腔鏡下胃楔状切除術ならびに経皮経胃壁内視鏡下粘膜切除術の検討. 消化器内視鏡の進歩 1995; 47: 148-9.
- 4) 佐野 功, 萩原博道, 奥井重徳, 伊坪喜八郎. 両側大腿動脈瘤の1例. 臨床外科 1995; 50 (13): 1645-8.
- 5) 村井隆三, 三森教雄, 安藤 博, 藤岡秀一, 若林真理, 長山 瑛, ほか. 経皮経胃壁内視鏡下粘膜切除術 (PTEMR) の手技. 多摩消化器シンポジウム誌 1995; 10 (1): 73-7.
- 6) 渡辺直哉. 大腸癌の周術期細胞性免疫能の検討—Two color flow cytometry を用いたリンパ球 subsets の検討—. 慈恵医大誌 1995; 110: 687-98.
- 7) 木下智樹. 乳腺疾患の臨床病理像にみる経年的変化—乳癌・線維腺腫・乳腺症をめぐって—. 慈恵医大誌 1995; 110 (4): 577-92.
- 8) Miura E, Iwamoto K. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets of preoperative patients with colorectal carcinoma by two color flow cytometry. Jikeikai Med J 1995; 142: 205-14.
- 9) 村田 聡. 大腸癌術前進行度診断における超音波内視鏡の有用性に関する研究. 慈恵医大誌 1995; 110: 789-98.
- 10) 吉見 優. 進行胃癌に対する cisplatin, adriamycin, etoposide を用いた術前動注化学療法 (prospective pilot study) に関する検討. 慈恵医大誌 1995; 110: 813-24.
- 11) 金子 靖, 岩本公和. 大腸癌の病理組織学的悪性度と抗 proliferating cell nuclear antigen 抗体標識陽性率に関する研究. 慈恵医大誌 1995; 110 (6): 947-54.
- 12) 佐々木寿彦, 長山 瑛. 上部胃癌の臨床病理学的検討—M, A 領域癌との比較—. 慈恵医大誌 1995; 110: 955-68.
- 13) 広原鍾一. 腹腔鏡下胆嚢摘出術の呼吸循環動態に関する研究. 慈恵医大誌 1995; 110: 989-95.
- 14) 笹屋一人, 金子 靖, 岩本公和. ラットにおける消

化管吻合治療に対するシスプラチン投与の影響および高気圧酸素治療の効果. 日消外会誌 1995; 28: 2184-93.

- 15) 佐野 功. 内シャントの吻合方法についての検討. 慈恵医大誌 1996; 111: 39-48.
- 16) 高久仁利. 原発性肺癌における P-glycoprotein の細胞内局在. 慈恵医大誌 1996; 111: 67-73.
- 17) 久保寿朗, 岩本公和. 大腸癌におけるラミニン, コラーゲン IV の発現様式と肝転移に関する研究. 慈恵医大誌 1996; 111: 85-94.

### II. 学会発表

#### 1. 血管の外科

- 1) 萩原博道, 奥井重徳, 佐野 功, 伊坪喜八郎. 過剰発達 Blood access に対する血流調整術と心機能の変化. 第4回腎不全外科学会. 札幌. 6月.
- 2) 萩原博道, 奥井重徳, 佐野 功, 伊坪喜八郎. 静脈カテーテルを利用した下肢静脈瘤硬化療法手技. 第15回日本静脈学会. 福島. 6月.

#### 2. 乳腺の外科

- 1) 木下智樹, 坂元吾偉, 秋山 太. 乳腺症の臨床病理像にみる経年的変化について. 第84回日本病理学会総会. 名古屋. 4月.
- 2) 木下智樹, 小室恵二, 伊坪喜八郎, 高木敬三, 坂元吾偉. 臨床的に嚢胞内腫瘍の形態をとった ductal adenoma. 第3回日本乳癌学会総会. 大阪. 6月.

#### 3. 消化管の外科

- 1) 岩本公和, 笹屋一人, 久保寿朗, 金子 靖, 安藤 博, 伊坪喜八郎, ほか. ストーマ静脈瘤の診断と治療. 第20回日本外科系連合学会. 東京. 6月.
- 2) 豊泉高峰, 村井隆三, 安藤 博, 笹屋一人, 岩本公和, 伊坪喜八郎. S状結腸癌による左腎盂溢流の一例. 第25回日本腹部救急医学会総会. 東京. 9月.

#### 4. 消化器内視鏡

- 1) 村井隆三, 安藤 博, 三森教雄, 笹屋一人, 広原鍾一, 伊坪喜八郎. 経皮経胃壁内視鏡下胃粘膜切除術 (PTEMR). 第49回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜. 5月.
- 2) 三森教雄, 村井隆三. 早期胃癌に対する腹腔鏡下胃楔状切除術ならびに経皮経胃壁内視鏡下粘膜切除術の検討. 第60回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京. 6月.
- 3) 三森教雄, 村井隆三, 安藤 博, 若林真理, 片岡順三, 長山 瑛, ほか. 早期胃癌に対する腹腔鏡下胃楔状切除術ならびに経皮経胃壁内視鏡下粘膜切除術の検討. 第46回日本消化器外科学会総会. 福井. 7月.
- 4) 村井隆三, 三森教雄, 安藤 博, 西村 真, 長山 瑛, 伊坪喜八郎, ほか. 腹腔鏡下胃楔状切除術における病変部つり上げの工夫. 第46回日本消化器外科学会総

会. 福井. 7月.

- 5) 笹屋一人, 岩本公和, 金子 靖, 村井隆三, 安藤 博, 伊坪喜八郎, ほか. 当施設にて行われた経肛門的内視鏡下マイクロサージェリー. 第46回日本消化器外科学会. 福井. 7月.
- 6) 村井隆三, 安藤 博, 広原鍾一, 藤岡秀一, 伊坪喜八郎, ほか. 急性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術の検討. 第25回日本腹部救急医学会総会. 東京. 9月.
- 7) 笹屋一人, 岩本公和, 安藤 博, 伊坪喜八郎, 山崎洋次, ほか. 小児大腸若年性ポリープ28症例の検討. 第22回日本小児内視鏡研究会. 川越. 9月.
- 8) 村井隆三, 三森教雄. 早期胃癌に対する内視鏡下手術術式の選択—とくに経皮経胃壁内視鏡下粘膜切除術(PTEMR)について—第50回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9月.
- 9) 村井隆三, 三森教雄, 安藤 博, 平野 純, 長山 瑛, 伊坪喜八郎, ほか. 早期胃癌に対する内視鏡下手術の現況. 第8回日本内視鏡外科学会. 佐賀. 11月.
- 10) 笹屋一人, 岩本公和, 金子 靖, 村井隆三, 安藤 博, 伊坪喜八郎, ほか. 経肛門的内視鏡下マイクロサージェリー(TEM)の経験. 第8回日本内視鏡外科学会. 11月.

## 整形外科学講座

教授: 藤井 克之	膝関節外科, リウマチ学
助教授: 富田 泰次	人口関節, 手の外科
助教授: 司馬 立	脊椎外科
講師: 梶原 敏英	小児整形外科, 足の外科
講師: 浅沼 和生	骨軟部腫瘍
講師: 蔡 詩岳	手の外科, リウマチ学
講師: 丸毛 啓史	生化学, 膝関節外科

### 研究概要

#### I. 基礎的研究

##### 1. 軟骨細胞に関する研究

##### 1) ヒト膝半月板における線維軟骨細胞代謝に関する研究

これまで、我々はヒト膝半月板からの線維軟骨細胞の分離・培養系を確立し、ヒト半月板細胞が硝子軟骨細胞と同様に、アグリカンとII型コラーゲンを合成することを見いだしてきた。さらに、これらマトリックス合成能はTGF- $\beta$ 添加により促進され、炎症性のサイトカインであるTNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ の添加により抑制されることが判明した。これらの知見は、変形性関節症や慢性関節リウマチにおける半月板の変性破壊機序を明らかにするうえで有用である。

##### 2) 軟骨分化に関する研究

我々は、細胞外カルシウムならびに亜鉛が軟骨分化、軟骨細胞の基質合成にいかなる影響を及ぼすかについて、牛胎仔の関節軟骨および骨端軟骨成長板の軟骨細胞を用いて検討した。その結果、細胞外カルシウムならびに亜鉛濃度は、軟骨細胞のコラーゲン合成に影響を及ぼし、とくに高カルシウム濃度は、肥大軟骨細胞への分化を促進し、低カルシウム濃度は軟骨細胞の形質を維持させることが示唆された。

##### 2. 慢性関節リウマチの関節破壊機序に関する研究

近年、慢性関節リウマチ(RA)の関節破壊におけるc-fos遺伝子発現の関与が指摘されている。我々は、軟骨細胞にc-fos遺伝子が過剰に発現した場合の軟骨基質代謝面の変化について、培養ヒト軟骨細胞にc-fosをトランスフェクトすることにより検討した。その結果、軟骨細胞ではc-fosの誘導とともにプロテオグリカン合成は抑制され、その分解活性が促進されることが判明した。これらの知見は、RAの関節炎の発症と関節破壊のメカニズムを解明して

ゆくうえで興味深い。

### 3. 腱の癒着防止に関する研究

屈筋腱損傷の修復における癒着の予防を目的に、家兎の屈筋腱縫合部にヒアルロン酸膜（ヒアルロン酸-ケイヒ酸フィルム）を応用し、その腱癒着防止効果につき検討した。ヒアルロン酸膜使用群では、腱の滑動性は良好に保たれ、組織学的にも腱周囲の肉芽組織の出現が抑制された。これらの知見は、腱の手術におけるヒアルロン酸膜の有用性を示唆するものである。

### 4. 人工股関節ステムの末梢部の固定性に関する研究

人工股関節ステムの固定性には、ステムの中枢部、末梢部双方の固定性が重要であるが、再置換術などで大腿骨中枢部の骨量が減少しているような場合には、とりわけステム末梢部での固定が重要となる。そこで、どのような手術手技で大腿骨末梢部のリーミングを行えばステム末梢部で強固な固定性が得られるか、ホルマリン保存ヒト大腿骨を用いて生体力学的な実験により検討した。その結果、使用するステムと同じサイズのリーマーでリーミングを行うと、ステムの回旋固定性は極めて弱いことがわかった。使用ステムより 0.5 mm 小さいサイズのリーマーを用いてリーミングを行うと、回旋固定性は飛躍的に向上する。

### 5. 骨軟部腫瘍に関する研究

#### 1) 悪性腫瘍における接着分子発現と転移の相関について

神経芽細胞腫細胞と primitive neuroectodermal tumor (PNET) 細胞における、neural cell adhesion molecule (NCAM) の発現を免疫組織学的に検索し、転移能との関係を検討した。神経芽細胞腫細胞においては、NCAM の発現が従来より認められていた。NCAM は PNET で転座が認められている No. 22 染色体上に存在する。

しかし、PNET 細胞においてその発現を免疫組織学的に検討したが認められず、NCAM の発現の有無により両腫瘍細胞の転移能の差や、予後の差が示唆された。

#### 2) FISH 法を用いた骨軟部悪性腫瘍の転座の解析

Ewing 肉腫を含む末梢性 primitive neuroectodermal tumor (PNET) に対して、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法を用いて染色体の数的異常の有無を解析した。PNET 細胞の 60% 以上の腫瘍細胞において 11 番・22 番染色体で蛍光シグナルが確認され、同腫瘍の染色体の相互転座が

示された。組織所見・免疫組織学的所見に加え、FISH 法は臨床補助診断法として有用であると思われる。

#### 3) 骨巨細胞腫における予後因子の検討

PCNA, p53, MMP などの免疫組織化学抗体を用い、骨巨細胞腫の局所再発および肺転移の有無との相関を検討した。p53 が再発、および肺転移例にびまん性に発現した。

#### 6. G-CSF の骨におよぼす影響に関する研究

G-CSF は比較的特異的に好中球前駆細胞に作用し、骨髄および末梢血中の好中球を増加させるサイトカインであり、近年では悪性疾患に対する化学療法や放射線治療後の pancytopenia の治療薬として盛んに使用されている。ラットを用いた研究から、G-CSF は骨髄中の顆粒球を増殖させ、その物理的作用すなわち骨梁表面を占拠することにより osteogenic cell の骨梁表面への接触を妨害し、破骨細胞による骨吸収および骨芽細胞による骨形成は抑制されると考えられた。すなわち、G-CSF の投与により骨代謝回転は抑制され、長期間投与した場合骨量（骨密度）は減少する。

## II. 臨床的研究

### 1. 筋解離術の長期成績

当教室では変形性股関節症に対して、1965 年以降 401 例に対して筋解離術を施行してきた。今回は術後 5 年以上経過し、直接検診し得た 110 例、115 関節につき臨床成績を調査した。その結果、股関節機能評価点数では術前に平均 55 点であったものが、術後 5, 10, 15, 20 年ではそれぞれ 75, 71, 72, 72 点と良好な成績を保っていた。評価項目の中でも、疼痛点は術前に 14 点であったものが、術後 5, 10, 15, 20 年でそれぞれ 32, 28, 30, 33 点と高い点数を保っており、本手術による除痛効果が長期にわたって持続していることが明かとなった。

### 2. レックリングハウゼン病に関する研究

レックリングハウゼン病に伴う dystrophic type の脊柱変形は難治性であるが、本症例に対する治療経験により前・後方固定術の併用が必要であることを明らかにした。またこれらの中には、成人期になり症状を呈する者があるが、その治療成績は不良であり早期治療の必要性が明らかになった。

### 3. 腰椎すべり症に対する pedicle screw 法の適応の問題

Pedicle screw fixation 法は、近年さまざまな脊椎疾患に使用されている手技であるが、本法を骨粗鬆症を有する腰椎すべり症症例に用いた場合、本法の

利点である強力な矯正力の loss が時間経過とともに生じることから、その適応には慎重を期す必要がある。

#### 4. 四肢発生骨巨細胞腫の治療成績の検討

当教室の四肢発生骨巨細胞腫例より、再発をおこしやすい特徴・要素を検討した。病的骨折、肺転移を起こした症例では再発が多く、術前の CT・MRI などの画像検査を十分に検討して、骨皮質・骨外への侵襲、膨張が予測される場合には、切除範囲を慎重に決定することが重要と考えられた。

(編集部より)

室田景久教授は '95 年 3 月 31 日をもって定年退職され、4 月 1 日付で客員教授の称号をお贈りした。整形外科学講座担当教授には、本学整形外科学講座助教授 藤井克之氏が選出され、'95 年 8 月 1 日付で就任された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 蔡 詩岳, 藤井克之. 自家骨膜移植術 (biological resurfacing) による関節軟骨の修復. 関節外科 1995; 14(8): 966-74.
- 2) 蔡 詩岳, 室田景久, 富田泰次, 森山正敏, 金子信之. SLAC wrist に対する Steinhäuser 手術の術後成績. 日手の外科会誌 1995; 12: 112-5.
- 3) 蔡 詩岳, 室田景久, 藤井克之, 田中孝昭. 関節軟骨の変性程度に応じた手術法とその術後成績. 日整外スポーツ医会誌 1995; 15: 13-21.
- 4) 蔡 詩岳, 藤井克之. 自家骨膜移植術 (biological resurfacing) による関節軟骨の修復. 関節外科 1995; 14: 966-74.
- 5) Tanaka T, Fujii K, Ohta M, Soshi S, Kitamura A, Murota K. Use of a guanidine extract of demineralized bone in the treatment of osteochondral defects of articular cartilage. J Orthop Res 1995; 13: 464-9.
- 6) Tsuji M, Funahashi S, Takigawa M, Seiki M, Fujii K, Yoshida T. Expression of c-fos gene inhibits proteoglycan synthesis in transfected chondrocyte. FEBS Lett 1996; 381: 222-6.
- 7) 神人 護. 椎弓切除後の癭痕形成防止に関する実験的研究—コラーゲン・スポンジ挿入の有効性について—, 日整会誌 1995; 69: 198-208.
- 8) 村瀬鎮雄, 里村俊彰, 林 靖人, 大橋俊子, 中村文彦. Ollier 変法皮切を用いた臼蓋回転骨切り術—5 年以上の成績—. 整形・災害外科 1995; 38: 1-9.
- 9) 富田泰次, 金尾 豊, 杉山 肇, 大谷卓也, 額川 功, 野村潤一ほか. オマリー筋解離術の長期成績. Hip Joint 1995; 21: 227-32.
- 10) Otani T, Whiteside LA, White SE, McCarthy DS. Reaming technique of the femoral diaphysis in cementless total hip arthroplasty. Clin Orthop Rel Res 1995; 311: 210-21.
- 11) 舟崎裕記. 神経線維腫症に伴う腫瘍ならびに骨病変に関する研究 (第 2 報) —脊柱変形と脊髄腫瘍の治療—. 臨床整形外科 1995; 30: 5-13.
- 12) 舟崎裕記, 司馬 立, 曾雌 茂, 神人 護, 大橋 栄, 室田景久. 特発性側彎症に対する Isola spinal system の使用経験. 整形外科 1995; 46: 32-6.
- 13) 舟崎裕記, 司馬 立, 漆原信夫, 飯尾 純, 曾雌 茂, 室田景久. 特発性側彎症に対する後方固定術の術後成績. 脊柱変形 1995; 10: 176-9.
- 14) 舟崎裕記, 司馬 立, 林 克章, 曾雌 茂, 伊室 貴, 室田景久. 先天性側彎症における非手術例の検討—脊柱バランス, 半椎の自然経過, 変形, 進行因子について—. 臨床整形外科 1995; 30: 1361-8.
- 15) 大谷卓也, 松葉 健, 上野博嗣, 小澤正宏, 替地恭介, 舟木清美. Subvastus approach による人工膝関節置換術の経験. 医療 1996; 50: 361-4.
- 16) 吉田真希, 千野博之, 窪川経茂, 加藤 武, 小野 誠. 大腿骨転子部骨折の治療成績—前捻角付き BEST compression hip screw と gamma AP locking nail との比較—. 東日臨整外会誌 1995; 7: 579-82.
- 17) 山下和郎. 電気刺激による局所増骨に関する実験的研究. 慈恵医大誌 1995; 110: 53-63.
- 18) 小澤正宏. 高純度  $\beta$ -TCP の骨形成能と溶解性に関する実験的研究. 生体材料 1995; 13: 17-25.
- 19) 後藤昭彦, 古川昭栄. 脊髄損傷に伴う脳由来神経栄養因子およびニューロトロフィン-3 様免疫交差活性の脊髄内動態. 日整外会誌 1995; 69: 506-16.
- 20) 梶原敏英, 室田景久, 富田泰次, 森山正敏, 国見純功, 国府田英雄. 小児上腕骨顆部骨折における肘部変形の要因について. 日小整外会誌 1995; 5: 23-7.
- 21) 斎藤浩哉, 藤井克之, 丸毛啓史, 田中孝昭, 武藤光明. 非外傷性近位脛腓関節脱臼の 1 例. 東京膝関節学会会誌 1995; 16: 111-4.

### II. 総 説

- 1) 司馬 立, 曾雌 茂, 舟崎裕記, 須郷正徳. 化膿性脊椎炎の再建術. 脊椎脊髄ジャーナル 1995; 8: 697-702.
- 2) 田中孝昭, 蔡 詩岳, 藤井克之. 軟骨型プロテオグリカン (アグリカン) のコア・タンパク質. 整形外科 1995; 46: 1419-24.

### III. 学 会

- 1) 蔡 詩岳, 室田景久, 富田泰次, 森山正敏, 金子信之. SLAC wrist に対する Steinhäuser 手術の術後成績. 第 38 回日本手の外科学会. 東京. 5 月.
- 2) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 蔡 詩岳, 吉田 衛, 藤井克之. ヒト半月板細胞におけるプロテオグリカンならびに II 型コラーゲン発現. 第 9 回日本軟骨代謝学会. 名古屋. 3 月.
- 3) 田中孝昭, 藤井克之, 吉田 衛, 熊谷吉夫. ヒト線維軟骨細胞代謝に対する炎症性サイトカインの影響. 第 10 回日本整形外科学会基礎学術集会. 軽井沢. 10 月.
- 4) Tanaka T, Fujii K. Expression of aggrecan and type II collagen in cultured human meniscal fibrochondrocytes. 2nd Combined Meeting of Orthopaedic Research Society. San Diego. Nov.
- 5) Tanaka T, et al. Therapeutic effect of high molecular weight hyaluronate (NRD101) on type II collagen induced arthritis in monkeys. 13th European Congress of Rheumatology. Amsterdam. Jun.
- 6) 鶴狩善一, 藤井克之, 蔡 詩岳, 田中孝昭, 大橋俊子. 慢性関節リウマチに対する高分子ヒアルロン酸の治療効果—コラーゲン関節炎を病態モデルとしての検討—. 第 39 回日本リウマチ学会総会. 大阪. 8 月.
- 7) 大橋俊子, 藤井克之, 蔡 詩岳, 田中孝昭. 血清中に抗 I, III 型コラーゲン抗体を検出し得た sclerodactyly と思われる 1 例. 第 39 回日本リウマチ学会総会. 大阪. 5 月.
- 8) 丸毛啓史, 藤井克之, 田中孝昭, 斎藤浩哉, 小谷野康彦. 恒久性膝蓋骨脱臼を伴った nail-patellar 症候群の治療経験. 第 17 回東京膝関節学会. 東京. 2 月.
- 9) 小谷野康彦, 藤井克之, 丸毛啓史, 田中孝昭, 吉田真希, Cole A. 軟骨分化におよぼす細胞外カルシウムの影響. 第 10 回日本整形外科学会基礎学術集会. 長野. 10 月.
- 10) Koyano Y. et al. Reduced level of calcium block hypertrophy and degradation of cartilage and stimulate collagen synthesis in chicken tibial explants. 42nd American Orthopaedic Research Society. Atlanta. Feb.
- 11) Koyano Y, Hammerle H, Madsen L, Mollenhaure J. A microwell filtration assay for measurement of 3H-proline labeled collagen synthesis. 2nd Combined ORS Meeting. San Diego. Nov.
- 12) 大谷卓也, 藤井克之, 小澤正宏, 舟木清美, 松葉 健, 上野博嗣, ほか. Subvastus approach による人工膝関節置換術—手技上の注意点と短期成績—. 第 26 回日本人工関節学会. 東京. 2 月.

- 13) 林靖人, 村瀬鎮雄, 里村俊彰, 大橋俊子, 中村文彦. 進行性末期股関節症に対する臼蓋回転骨切り術の適応と限界について. 第 23 回日本リウマチ・関節外科学会. 金沢. 10 月.
- 14) 司馬 立, 石垣正美, 曾雌 茂, 舟崎裕記. Adult spinal deformities in neurofibromatosis. 15th Western Pacific Orthopaedics Association Congress. 香港. 10 月.
- 15) 飯尾 純, 司馬 立, 漆原信夫, 曾雌 茂, 舟崎裕記, 大橋 栄. 胸腰椎部破裂骨折の手術成績. 第 24 回日本脊椎外科学会. 東京. 3 月.
- 16) 曾雌 茂, 司馬 立, 漆原信夫, 飯尾 純, 舟崎裕記, 須郷正徳. 腰椎変成すべり症に対する pedicle screw fixation 法の治療成績. 第 24 回日本脊椎外科学会. 東京. 6 月.
- 17) 舟崎裕記, 司馬 立, 太田康人, 伊藤博志, 曾雌 茂, 室田景久. 神経線維腫症に伴う成人脊椎病変の検討. 第 68 回日本整形外科学会学術集会. 横浜. 4 月.
- 18) 藤川 浩, 浅沼和生, 宮崎秀一, 吉川卓志, 増井文昭, 牛込新一郎, ほか. 骨肉腫の化療効果判定における画像診断と病理像との対比. 第 28 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 東京. 7 月.
- 19) 窪田 誠, 神前 智一, 永野 達雄, 高柳慎八郎. 痙性麻痺手に対する選択的筋解離術の経験. 第 6 回日本小児整形外科学会学術集会. 岐阜. 10 月.
- 20) 国府田英雄, 藤井克之, 梶原敏英, 金尾 豊, 山下和郎, 小野直樹, ほか. 肩鎖関節脱臼に対する手術成績—Cadenat 法と Bosworth 法の比較—. 第 31 回関東整形災害外科学会. 東京. 12 月.

### IV. 著 書

- 1) 蔡 詩岳, 室田景久, 富田泰次. 舟状骨折. 室田景久, 矢部 裕編. 整形外科非観血的治療法—私はこうしている—(下). 東京: 全原出版, 1996: 89-92.
- 2) 丸毛啓史, 藤井克之. 膝関節内障. 室田景久, 矢部裕編. 整形外科非観血的治療法—私はこうしている—(下). 東京: 全原出版, 1996: 180-3.
- 3) 山岸恒雄. スポーツによる膝外傷. 豊倉康夫編. 働きがりのヘルスガイドブック. 東京: ぎょうせい, 1995: 240-1.
- 4) 上野博嗣, 司馬 立. 脊椎カリエス. 林浩一郎編. 整形外科手術 (10) 感染症. 東京: 中山書店, 1995: 83-92.

### V. その他

- 1) 大谷卓也, 上野博嗣, 小澤正宏, 替地恭介, 舟木清美. 習慣性亜脱臼を呈するにいたった肘関節 posterolateral rotatory instability の 1 例. 日本肘関節研究会雑誌 1995; 2: 59-60.

- 2) 野村潤一, 富田泰次, 浅沼和生, 杉山 肇, 斉藤 充, 佐藤 吏. 40年間経過観察し再置換したアクリル製人工大腿骨顆置換の2例. 関東整災誌 1996; 27: 127-30.
- 3) 斉藤浩哉, 蔡 詩岳, 森山正敏, 藤川 浩, 春日雅人, 室田景久. 異物(サボテンのとげ)による母指腔膿瘍の1例. 関東整災誌 1995; 26: 216-8.
- 4) 舟木清美, 大谷卓也, 小澤正宏, 替地恭介, 畑寿太郎, 上杉亜佐子. 一側腸骨に2つの spontaneous fractureを生じたRAの1例. 栃木県整形外科医会雑誌 1996; 10: 14-6.

## 脳神経外科学講座

教授: 阿部 俊昭	脊髄脊椎外科, 神経学, 脳血管障害
助教授: 坂井 春男	頭蓋底手術, 神経外傷
助教授: 橋本 卓雄	脳血管障害, 神経超音波診断
助教授: 小川 武希	脳血管障害, 救急医学
講師: 神尾 正巳	神経内分泌学
講師: 安江 正治	脳腫瘍, 神経生理学
講師: 小山 勉	脳血管障害
講師: 谷 諭	二分脊椎, 脊髄脊椎外科
講師: 菊池 哲郎	脳腫瘍
講師: 尾上 尚志	脳血管障害

## 研究概要

### I. 脳腫瘍

悪性脳腫瘍の予後を判定するうえで、成長解析をすることは重要と思われる。そこで悪性脳腫瘍における flow cytometer を用いた DNA ploidy の検討、さらにはサイクリン A の発現との関係を調べた。T細胞受容体の costimulatory signal である B7 を遺伝子導入することによる in vivo における抗腫瘍効果が報告されている。そこでマウス脳腫瘍モデルを用いて検討したところ、B7 を遺伝子導入することにより、生存期間の著明な延長が認められた。さらにインターロイキン 12 や放射線療法を併用することによる抗腫瘍増強作用の有無について検討した。

また、すでに臨床応用されている G-CSF 製剤の脳腫瘍の成長に対する影響や脳腫瘍自身からの G-CSF ならびにその受容体の発現の有無についても検討した。新たな抗癌剤としては高脂血症の治療薬であるシンバスタチンの抗腫瘍効果について検討をし、脳腫瘍移植マウスにおいて抗腫瘍効果を確認した。

### II. 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を目的として、摘出脳血管の等尺性張力を測定する薬理学的研究を継続している。剖検例より得られた標本を用い、ヒト脳動脈における収縮ならびに拡張機能がクモ膜下出血後では著しく抑制されていることを報告した。また強力な血管収縮物質であるバゾプレッシンやエンドセリンの脳動脈作用を分析し、脳血管攣縮の病態との関連について検討を行っている。



従来、脳血管攣縮の予防として血栓溶解剤を用いた脳槽内血腫溶解療法が行われているが、出血などの合併症が多い。そこで当教室では合併症の減少と血栓溶解効率の向上を目的として、経頭蓋骨超音波照射を併用した独自の方法を開発中であり、*in vitro* において超音波照射による血栓溶解増強効果を確認した。

### III. 脊髄脊椎外科

脊髄空洞症に関しては当教室は全国で有数の臨床例を扱っているところである。この豊富な臨床経験を生かして、脊髄誘発電位、大脳磁気刺激誘発筋電図による他覚的脊髄機能の検討、さらに髄液動態の検討を昨年より継続している。これにより本症における脊髄内病変の病態を把握および病因論に関して検討が加えられるものと思われる。

基礎的研究として文部省科学研究費の援助により、ラマン分光法を用いた白質、灰白質に分けた詳細の脊髄内水分含有量の測定という基礎的研究を開始した。これにより種々の脊髄病変の基礎的研究へ展開できるものと思われる。

脊髄係留症候群における動的状態での脊髄内部の圧力および応力変化、また頸部運動に際しての頸髄内の同様の物理学的特性の検討を有限要素法を用いて検討を加える準備も始めた。

### IV. 小児脳神経外科、先天奇形

脊髄披裂は臨床的に神経機能の脱落が著明であり治療、予後において多様な問題点を抱えている。そこで、脊髄披裂の病態究明のため胎生期に約25%の確率で脊髄披裂を呈する先天性二分脊椎マウス脊髄披裂部においてGFAPおよびNFPの発現状況を経時的に免疫組織化学的に追跡し、正常マウス腰仙部のそれと比較した。脊髄披裂例では胎齢16日目より脊髄披裂部にGFAPが日数の経過につれて過剰に発現しているのが観察された。これに対し正常マウス腰仙部ではこれの発現は認めなかった。以前、我々は神経管構成細胞の培養実験を行い羊水がこれらの細胞になんらかの影響を与えている可能性を報告した。以上の実験結果より、脊髄披裂の組織所見は開裂した神経管に羊水が作用するための二次的現象であり、この変化が不可逆的な神経機能障害に関与している可能性が示唆された。

### V. 頭蓋底外科

頭蓋底外科の手術実習トレーニングが国内外で頻繁に行われるようになり、今年のリヨン大学

でのコース(9月24日～27日)に、小川助教授、岡田、秋山、清水各助手が参加した。Midas Rex社と提携して関西のグループを中心に定期的に行われる遺体を使った手術トレーニング講習会にも教室内から随時参加している。

大学内では解剖学教室の協力を得て教室内Cadaver Dissection Seminarが行なわれたが、内容の充実は今後問題となる。臨床面においては、頭蓋底手術の範疇に入る症例は各分院共に多く、種々の工夫のもとに「有意義な摘出」と「有為な術後QOL」をめざして臨床例の積み重ねが行なわれた。第3回アジアオセアニア頭蓋底外科学会は11月2、3日ソウル大学Choi教授会長の元でヒルトンウオーカーホテルで開催され、日本からも約50名の参加があった。教室からは前頭蓋底手術の自験例総括と簡便手術法につき報告した。54回日本脳神経外科総会(名古屋)では小児頭蓋底手術手技の分野で狭頭症手術における再手術の問題点と狭義の適応の再検討を論じた。

来年度以降の展望として、この分野は特に解剖と手技がすべてであり、出来るだけ多くの臨床例と接するように各分院間の交流をすすめ、かつCadaver Dissectionを教室員必須のトレーニングとして入局後研修に組み込む必要があると考える。

### VI. 神経外傷

頭部外傷の予防医学的見地に立ち、これまで当教室では長年にわたり乗用車ヘルメットの研究に携わっている。今後も事故後回収し得たヘルメットの分析を続け、頭部外傷発症のメカニズムにつき追求していく。

さらに今年は日本自動車研究所との共同研究で脳の物理的性質として、ひと脳の粘弾性特性を測定する実験を行い、コンピューター解析を行うことにより、粘弾性の静的測定を行っている。頭部外傷時の応力測定的基础研究を行っている。今後の課題としてさらに動的測定、また、荷重を加える前後での物理学的変化をみる必要があると考えている。

### VII. 脳代謝モニタリング

内頸静脈酸素飽和度(Sjo2)測定は、各種疾患により頭蓋内圧亢進を示唆する重傷患者の治療を行う際に必須の検査項目の一つとなりつつある。我々は重傷頭部外傷、クモ膜下出血の患者に対して内頸静脈より頸静脈球部までカテーテルを挿入し、脳循環代謝状態を評価しながら状態に準じた治療を行い、治療の有効性をSjo2値より評価した。また、

Trans Cranial Doppler を併用し, major vessel の velocity との相関性も評価した。また, 脳動静脈奇形に関しては手術, 血管内手とも術前よりカテーテルを挿入し, その進行状況, 危険性を Sjo2 連続モニタリングにより評価した。基礎研究としては動脈血二酸化炭素濃度の変化にて, Sjo2 値の変化率を測定した。今後は基礎的背景を知るために各種薬剤と Sjo2 との相関など精査する予定である。

### VIII. 間脳・下垂体疾患

下垂体機能障害をいかにすれば量的に把握し得るか。この目的を達成するために下垂体機能負荷試験の動的解析及び多元配置法による検討を進めている。解析に使用する適切な動態方程式は既に得られ, 多元配置法の解釈に必要な視覚表示システムも完成に近付いている。しかし, 最も基本的な動的解析手段としての非線形最小二乗法の使用に当たり標本数が少ないために解が極めて不安定であり適切解が得られないことが多い。我々の得られる臨床検査結果の解析に適した非線形最小二乗法の変法を考案し, 現在シミュレーションを施行し解析精度を検討中である。シミュレーションの結果が適切であればこれまで得られた結果を用いて Bayes 法の導入を計り, 臨床応用出来る時間内に解析が出来るよう試みたい。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Kikuchi T, Okuda Y, Kaito N, Abe T. Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 1995; 17: 106-8.
- 2) Aihara T, Nishikawa M, Koda N, Abe T. Association of idiopathic hypopituitarism and syringomyelia. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 252-3.
- 3) Kamikubo T, Hayashi T, Ohkawa K. Lack of effect of transient ischemia on ubiquitin conjugation. *Neurochem Res* 1995; 20(4): 391-4.
- 4) 吉野 薫, 湯浅茂樹, 川村光毅. 生後発達期および生体マウスの脳内へ移植された不死化神経細胞株 V1 の移動: 分化と宿主神経構築への統合. *神経組織の成長・再生・移植* 1995; 7(1): 73-4.
- 5) 八塚 如, 秋山雅彦, 松本賢芳, 真田祥一, 沼本 R, 知彦, 諸岡 暁, ほか. 経皮的内頸静脈穿刺法による VA シャント心房側チューブの新しい挿入法. *脳外* 1995; 4(4): 434-6.
- 6) 西本哲也, 村上成之. 交通事故時の頭部外傷に関するバイオメカニクス-頭部の有限要素モデリング-

自動車研究 1995; 17(9): 445-8.

- 7) Onoue H, Kaito N, Akiyama M, Tomii M, Tokudome S, Abe T. Altered reactivity of human cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1995; 83: 510-5.
- 8) 西本哲也, 村上成之. 脳挫傷の発生に関する実験的研究. *日本強度学会誌* 1995; 29(3): 91-101.
- 9) Kaito N, Onoue H, Abe T. Suppression of cerebral vasodilation with endothelin, 1. Peptides 1995; 16(6): 1127-32.
- 10) Tachibana S, Harada K, Abe T, Yamada H, Yokota A. Syringomyelia secondary to tonsillar herniation caused by posterior fossa tumors. *Surg Neurol* 1995; 43: 471-7.
- 11) 宿谷郁男, 和田崇文, 岸 博久, 小川武希, 阿部俊昭. クモ膜下出血急性期における脳循環動態-PaCo2 と Sjo2 の相関よりみた検討一. *集中治療* 1995; 7(11): 1211-12.
- 12) 松本賢芳, 秋葉洋一, 尾上尚志, 結城研司, 阿部俊昭. 石灰化慢性硬膜下血腫の脳循環による評価. *CI 研究* 1995; 17(2): 153-6.
- 13) 吉野 薫, 湯浅茂樹, 川村光毅. 生後発達期および生体マウスの脳内へ移植された不死化神経細胞株の移動, 分化と宿主神経構築への統合. *脳と神* 1995; 47(12): 1149-57.
- 14) 西本哲也, 村上成之, 阿部俊昭, 小野古志郎. ヒト頭蓋骨の機械的性質と急性硬膜外血腫の発生に及ぼす骨破壊の影響. *機論* 1995; 61(591): 2386-92.
- 15) Tanaka H, Nakahara S, Syukuya I, Abe T. Infratentorial venous hemorrhage after supratentorial craniotomy. In: Hakuba A, ed. *Surgery of the intracranial venous system*. 1996; 581-5.
- 16) Kamikubo T, Hayashi T. Changes in proteasome activity following transient ischaemia. *Neurochem Int* 1996; 28(2): 209-12.

### II. 総説

- 1) 阿部俊昭. 脊髓空洞症の発生機序と外科的治療. *脳神経外科* 1995; 23(9): 759-66.
- 2) 小山 勉. 髄膜腫. *小児内科* 1995; 27: 406-8.
- 3) 小山 勉. 脳神経外科から診た褥創. *こころの臨床* 1995; 54: 62.
- 4) 八塚 如, 阿部俊昭. 脳神経外の解剖, 機能と臨床症状. *ブレインナーシング* 1996; 12(1): 72-8.
- 5) 阿部俊昭. 頭蓋頸椎移行部の先天性疾患アーノルド・キアリー奇形, 脊髓空洞症. *MB Orthop* 1996; 9(3): 73-8.

### III. 学会発表

- 1) 宮崎芳彰, 磯島 晃, 川 充, 阿部 聡, 井 春男, 阿部俊昭. 後頭打撲による反衝損傷型前頭部急性硬膜外血腫の1例. 第18回日本神経外傷研究会. 大宮. 4月.
- 2) 村上成之, 沢内 聡, 竹川充, 野田靖人, 谷 論, 阿部俊昭ほか. 二次元有限要素法を用いた脳内応力分布の検討. 第18回日本神経外傷研究会. 大宮. 4月.
- 3) 野田靖人, 村上成之, 沢内 聡, 竹川 充, 谷 論, 阿部俊昭, ほか. 三次元有限要素法モデルを用いた頭部外傷シュミレーションの試み. 第18回日本神経外傷研究会. 大宮. 4月.
- 4) 竹川 充, 村上成之, 野田靖人, 沢内 聡, 谷 論, 阿部俊昭ほか. 二輪車事故における乗用車ヘルメットの防御効果. 第18回日本神経外傷研究会. 大宮. 4月.
- 5) 村上成之, 谷 論, 阿部俊昭, 中村紀夫. 二輪車事故における乗用車ヘルメットの防御効果—乗員被害154例の分析から—. 交通事故と健康に関する第2回日中シンポジウム. 東京. 4月.
- 6) 阿部俊昭. 脊髓空洞症の外科的治療. 第36回日本神経学会総会. 名古屋. 5月.
- 7) 阿部俊昭. 脊髓空洞症の術前重症度と術後長期予後の関連. 第10回日本脊髄外科研究会. 京都. 6月.
- 8) 吉野 薫, 湯浅茂樹, 川村光毅. 生後発達期および生体マウスの脳内へ移植された不死化神経細胞株 V1 の移動, 分化と宿主神経構築への統合. 第10回神経組織の成長・再生・移植研究会. 東京. 6月.
- 9) 宿谷郁男, 和田崇文, 岸 博久, 小川武希, 阿部俊昭. くも膜下出血急性期における脳循環動態の検討—Sjo2 と Paco2 の相関よりみた検討—. 第1回脳代謝モニタリング研究会. 東京. 6月.
- 10) 村上成之, 中村紀夫, 阿部俊昭, 西本哲也. 二次元有限要素法に基づく一次性脳損傷発生メカニズム. 第54回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 10月.
- 11) 常喜達裕, 菊池哲郎, 相川裕子, 中村真理子, 大野典也, 阿部俊昭. マウス B7 遺伝子導入による抗腫瘍効果の検討. 第54回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 10月.
- 12) 阿部俊昭, 谷 論, 奥田芳士, 田中英明, 長島弘泰, 小川武希. 脊髓空洞症の術前重症度と術後長期予後の関連. 第54回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 10月.
- 13) 高橋浩一, 田中英明, 中原成浩, 菊池哲郎, 谷 論, 阿部俊昭, ほか. 先天性二分脊椎マウス脊髄披裂部における免疫組織学的検討—GFAP の発現状況からみた病態分析. 第54回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 10月.
- 14) 清水 純, 海渡信義, 北島具秀, 坂井春男, 阿部俊昭. 後頭蓋窩開頭における supine-lateral position の再評価. 第54回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 10

月.

- 15) 坂井春男, 清水 純, 阿部俊昭, 新橋 武. 狭頭症術後 Follow up からみた術式の再検討. 第54回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 10月.
- 16) 安江正治, 沼本 R.知彦, 菊池哲郎, 沢内 聡, 小山 勉, 橋本卓雄, ほか. 悪性脳腫瘍に対する外来通院化学療法について. 第54回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 10月.
- 17) 沢内 聡, 宿谷郁男, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭. 低体温療法にて救命しえた転移性脳腫瘍の1例. 第23回日本救急医学会総会. 福岡. 11月.
- 18) Abe T. Tani S. Okuda Y, Tanaka H, Nagashima H. The Factors of Intravertebral Syringomyelia—Relationship between preoperative clinical grade and postoperative clinical coarse—. The 9th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgery. Taipei Nov.
- 19) 沢内 聡, 村上成之, 谷 論, 阿部俊昭. ボクシングが外傷における急性硬膜下血腫の検討. 第8回日本神経救急研究会. 東京. 11月.
- 20) 阿部俊昭, 長島弘泰, 谷 論, 常喜達裕, 小川武希. 脊髓空洞症の外科的治療における中心管閉塞術の意義について. 厚生省精神・神経疾患委託研究5公—3 脊髓空洞症及び二分脊椎症に伴う脊髄病態及び治療に関する研究平成7年度研究報告会. 東京. 12月.

### IV. その他

- 1) 田中俊英, 安江正治, 中原成浩, 阿部 聡, 高橋浩一, 阿部俊昭, ほか. 頭蓋内多発転移と脊髄播種をきたした Gliosarcoma の1例. 慈恵医大誌 1995; 110(1): 141-6.
- 2) 阿部俊昭, 谷 論, 奥田芳士, 田中英明, 長島弘泰. 難治性脊髓空洞症の要因についての研究—術前の重症度と術後長期予後の関連について—. 厚生省精神・神経疾患委託研究5公—3 脊髓空洞症及び二分脊椎症に伴う脊髄病態及び治療に関する研究平成6年度研究報告書 1995; 97-101.
- 3) 阿部俊昭, 田中英明, 高橋浩一, 菊池哲郎, 谷 論, 中原成浩. マウス胎生期脊髄ニューロン及びグリアの分化増殖に対する羊水の影響について. 厚生省精神・神経疾患委託研究5公—3 脊髓空洞症及び二分脊椎症に伴う脊髄病態及び治療に関する研究平成6年度研究報告書 1995; 97-101.
- 4) 沢内 聡, 村上成之, 谷 論, 結城研司, 阿部俊昭. Crushing head injury により外転神経麻痺をきたした1症例. 第6回神経救急研究会報 1995; 3-5.
- 5) 宮崎芳彰, 磯島 晃, 竹川 充, 阿部 聡, 坂井春男, 阿部俊昭. 後頭部打撲による反衝損傷型前頭部急性硬膜下血腫の1例. 脳神経外科 1995; 23: 917-920.

- 6) 沢内 聡, 村上成之, 谷 諭, 小川武希, 阿部俊昭, 福田隆治, ほか. 頭蓋内播種性転移をきたした脊髄退形成星細胞腫の1剖検例. 慈恵医大誌 1995; 110(6): 1005-9.
- 7) 沢内 聡, 村上成之, 谷 諭, 阿部俊昭, 結城研司. Crushing head injury の1症例—発生メカニズムについての考察—, 慈恵医大誌 1996; 111(1): 95-9.
- 8) 安江正治, 沢内 聡, 常喜達裕, 岡田和紀, 坂井春男, 阿部俊昭, ほか. 腎ラブドイド腫瘍を合併した髄芽腫の1例. 小児の脳神 1995; 20(5/6): 345-9.

## 形成外科学講座

- 教授: 児島 忠雄 手の外科, Entrapment neuropathy, 四肢皮膚欠損の被覆
- 助教授: 木下 行洋 Microsurgery, 手の外科, 足の外科
- 助教授: 新橋 武 Craniofacial surgery 顔面外傷, 皮膚レーザー治療
- 講師: 平川 正彦 四肢先天異常, 耳介変形
- 講師: 内田 満 唇裂口蓋裂, 神経移植
- 講師: 平瀬 雄一 Microsurgery, 乳房再建, 手の外科, 四肢皮膚欠損の被覆
- 講師: 福本 恵三 手の外科, 乳房再建, 四肢皮膚欠損の被覆

## 研究概要

### I. 四肢先天異常に関する研究

#### 1 アペルト症候群の手足の変形に対する治療に関する研究

教室で全合指に対する手術を行った12例のアペルト症候群の術後経過を検討し晚期合併症を調査し, 指間形成術の方法と治療時期について考察し報告した。

#### 2. 合指症手術に関する研究

合指症手術の術後10年以上を経過した25例の成績を検討し, 早期および晚期合併症の内容と出現頻度, 手術時期, 手術法と長期成績との関連について調査し報告した。さらに術後7年以上を経過したより多数の症例に関し調査中である。

#### 3. 裂手症の治療と遺伝に関する研究

裂手裂足症の裂隙の新しい閉鎖方法の術後成績を検討した。裂手症に伴う合指症でこれまで分離が禁忌とされてきた症例の中に, 積極的に分離すべき症例が含まれていることを示し, その手術法と術後成績について報告した。母・次女・長男に裂手・裂足症の発生をみた1家系を報告し, 7番染色体上の微細欠失と裂手裂足症の関連について考察した。

### II. 顎顔面に関する研究

#### 1. 顔面骨の再構築に関する硬組織学的研究

頭蓋骨縫合早期癒合症の病態を明らかにする目的で, 正常家兎を用い, 蝶形骨を中心とした頭蓋底の正常発育について検討した。その結果頭蓋底の発育に関しては蝶形骨, とくに蝶後頭軟骨部の果たす役

割が非常に大きいことが分かった。

## 2. 顔面の悪性腫瘍手術例の検討

過去 10 年間の顔面悪性腫瘍手術例 55 例の検討を行った。術前の十分な評価、術中の凍結標本検査による腫瘍切除後に腫瘍組織がないことが確認できれば、眼瞼、口唇など即時再建が必要な部位では、皮弁による即時再建を、即時再建が必要でない部位では、腫瘍によっては遊離分層植皮術による被覆の後に、二次的に再建するのが良いとの結果を得た。

## 3. 下顎骨関節突起骨折の検討

非観血的整復固定法を中心に検討を行った。下顎骨関節突起骨折 88 例のうち非観血的治療を行ったのは 43 例であった。2 年以上経過観察し得た症例は 12 例で、1 例に咬合不全、4 例に開口時下顎の偏位がみられたが著明な顎関節の機能障害を呈した症例はなかった。

## 4. 3DCT

三次元 CT における新しいアプリケーションである CEV (cruising eye view) を臨床に応用した。CEV とは、CT で得られた三次元データをあたかも手術用内視鏡で観察しているかのような遠近感のある画像で表示する方法である。形成外科領域の内視鏡手術の手術シミュレーションとしての応用を考え、眼窩底骨折の患者に対して口腔内アプローチによる眼窩底の観察を CEV を用いて行った。その結果、眼窩底骨折の骨折部位、骨片の大きさや位置などが把握でき、実際の内視鏡手術の所見とも一致していた。

## III. 内視鏡手術の応用

### 1. 顔面神経側頭枝の endoscopic anatomy

顔面神経側頭枝の走行を内視鏡下に確認したところ、解剖学的所見にもとづいた走行、および経皮的に神経刺激装置を用いた検索の結果とほぼ一致していた。この結果をもとに内視鏡下に forehead lift 1 例、brow lift 3 例、離眉筋の denervation 1 例を行い良好な成績が得られた。

### 2. 顔面骨骨折への応用

内視鏡手術は小さい皮切でより大きい術野が確保でき従来では盲目的な操作が多かった部位でも直視下に手術操作が可能であり、頭蓋顎顔面外科領域においても重要なことである。内視鏡手術を頬骨骨折 9 例、blow out fracture 3 例に応用し従来の手術とほぼ遜色のない結果が得られた。

## IV. 手・上肢神経・血管の解剖学的研究

手関節背側の第 4 コンパートメントに疼痛がある

ものを第 4 コンパートメント症候群としてとらえ、解剖学的にその構造を検討し後骨間神経が容易に occult ganglion など種々の原因により圧迫を受けることを明らかにした。また、手関節機掌側ガングリオン有痛例と外側前腕皮神経の関与について検討した。ガングリオン 34 手中 16 手 47% が有痛性で、摘出術を行った 12 手のうち 7 手にガングリオンによる外側前腕皮神経の圧迫を認めた。また、前腕屈側に広がる橈骨動脈の筋膜穿通枝の分布を調べ、最も末梢の穿通枝による筋膜皮弁の挙上範囲を計測した。

## V. 爪変形に関する臨床的研究

現在までに教室で経験した種々の爪変形に対し、手術術式とその適応について検討した。また、巻き爪手術例 73 例 114 趾の術後成績を検討した。

## VI. 指動脈島状皮弁による手指皮膚欠損の再建に関する臨床的研究

VY 形成を併用した掌側前進皮弁の拡大応用について臨床的に検討した。指背側皮膚欠損の被覆に指動脈の分岐を血管茎とする homodigital subcutaneous flap を応用し良好な結果を得た。

## VII. 唇裂・口蓋裂の治療と遺伝に関する研究

口唇裂術後の赤唇部組織不足による変形に対し遊離舌複合組織移植を行い、その手技を確立し術後成績を調査した。唇裂鼻変形における nasal airway の障害を調査し、改善のための外科的処置の術後結果を検討し口蓋裂の遺伝性について考察し、さらに口蓋裂を合併する症候群における染色体の微細欠失につき調査、報告した。

## VIII. レーザー治療に関する臨床研究

### 1. Q-switched Ruby Laser による皮膚レーザー治療

118 例の真皮内メラノースと 26 例の刺青および外傷性刺青に対し、Q スイッチルビーレーザーによる治療を行った。その結果、Q スイッチルビーレーザーによるレーザー治療は真皮内メラノース、刺青ともに大変有効であることが分かった。

### 2. Q-switched Alexandrite Laser による皮膚レーザー治療

刺青、太田母斑、色素性母斑、扁平母斑など 45 例の各種皮膚色素異常疾患に対し、Q-switched Alexandrite Laser による治療を試みた。刺青では青一色

の場合は大変有効であったが、青、黄色、紫色に対しては有効性が高くなかった。太田母斑に対しては有効であったが、扁平母斑など浅在性の疾患に対しては有効率は低かった。

### 3. Dye Laser による皮膚レーザー治療

単純血管腫、毛細血管拡張症などの血管性色素異常疾患に対する色素レーザー治療を開始した。

## IX. Cryopreservation による組織の保存と同種移植に関する研究

cryopreservation 法は静脈、耳介軟骨、骨・関節・腎、皮膚などの各組織の長期保存を行い、同種移植後の拒絶の有無および、その過程について検討した。また、血管移植後の血管内膜再生を観察した。

## X. 人工骨あるいは同種凍結保存骨・血管を利用した Prefabricated flap に関する研究

新たな移植法として prefabricated flap を利用した移植法を開発した。それによって、人工骨 (hydroxyapatite) よりも同種保存骨により強い骨誘導が期待できることがわかった。

## XI. 即時乳房再建例の検討

即時乳房再建例の検討を行い、その問題点・改善すべき手技について考察し報告した。

## 研究業績

### I. 原著論文

1.

- 1) 内田崇之, 児島忠雄, 内田 満, 渡辺規光. Biezen 法を用いた骨性合指症の側爪郭形成の 3 例. 形成外科 1995; 38: 729-35.
- 2) Uchida T, Kojima T, Hirakawa M. Clinical study of symbrachydactyly of the foot. Brit J Plast Surg 1995; 48: 300-5.
- 3) 渡辺規光, 児島忠雄, 木下行洋, 金 賢. 巨趾症に合併した下腿筋肉内脂肪腫の 1 例. 形成外科 1995; 38: 951-5.
- 4) 内田 満, 児島忠雄, 内田崇之, 栗本沙里奈, 平川正彦. 合指症手術遠隔成績の検討. 日手会誌 1996; 12: 743-5.

2.

- 1) 林 淳也, 児島忠雄, 新橋 武, ニノ宮邦稔, 今野みどり. 顔面における double sigmoid 皮下茎島状皮弁の応用. 形成外科 1995; 38: 715-9.
- 2) 内田 満, 児島忠雄, 平瀬雄一. 下口唇 fleur-de-lis flap による上口唇の再建. 形成外科 1995; 38: 737-

42.

- 3) 新橋 武. 隆鼻術 (b) 自家移植. 形成外科 1995; 38 (増刊): S117-23.
- 4) 新橋 武. 顔面骨折. 救急医学 1995; 19(2): 131-5.
- 3.
- 1) 林 博之, 児島忠雄, 平瀬雄一, 遠藤利彦, 寺尾保信. 指腹における神経・動脈の走行形態の解剖学的検索. 日手の外科会誌 1995; 12: 280-3.
- 2) 福本恵三, 友成 博, 林 淳也, 児島忠雄. 手関節部の有痛性ガングリオンの検討と手関節の神経支配について. 形成外科 1995; 38: 1037-42.
- 3) 林 博之, 児島忠雄, 松浦慎太郎. 爪床および爪母への血行と神経分布ならびに神経終末の組織学的検討. 日手の外科会誌 1995; 12: 515-20.
- 4.
- 1) 木下行洋. 腫瘍による爪変形の治療. 形成外科 1995; 38: 835-48.
- 2) 平瀬雄一. 血管柄付き足爪移植による手指再建. 形成外科 1995; 38: 845-58.
- 3) 宮脇剛司, 木下行洋, 松浦慎太郎, 飯塚雄久, 工藤厚 (工藤整形外科皮膚科). 同一下肢の膝関節部・母趾に発生したデスマイドの 1 例. 形成外科 1995; 38: 971-5.
- 4) Iizuka T, Kinoshita Y, Fukumoto K. Subungual exostosis of the finger. Ann Plast Surg 1995; 35: 330-2.
- 5.
- 1) Kojima T, Hayashi H, Terao Y. A dorsal flap with lateral digital extensions for palmar web contractures. Br J Plast Surg 48: 236-9.
- 2) 林 博之, 児島忠雄. 手指熱傷瘢痕拘縮に対する再建手術. 日災医会誌 1995; 43: 471-7.
- 3) Kojima T, Kinoshita Y, Hirase Y, Kudo A (Kudo Orthop. Hosp.). Dorsal flap with double-opposing lateral digital flap for palmar web formation. In: [Proceedings of the] 6th Congress of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand. Bologna, Monduzzi Editore 1995; 649-54.
- 4) 木下行洋, 児島忠雄, 平瀬雄一. 血管柄付島状皮弁による指尖部再建. 日手の外科会誌 1995; 12: 559-65.
- 5) Terao Y, Kojima T, Kinoshita Y. The use of two subcutaneous pedicle flaps to close a circular skin defect in the finger. J Jpn Soc Surg Hand 1995; 12: 701-4.
- 6) 木下行洋, 児島忠雄, 平瀬雄一, 遠藤利彦. 血管柄付き島状皮弁による手指掌側皮膚欠損の被覆. 形成外科 1996; 39: 253-5.

6.

- 1) 内田 満, 両側唇裂鼻変形の治療. 形成外科 1995; 38: 453-64.
- 2) 内田 満, 平瀬雄一. 対耳珠複合組織移植による鼻尖再建. 日災医会誌 1995; 43: 590-3.
- 3) 内田 満, 児島忠雄, 平瀬雄一, ニノ宮邦稔. Lip adhesion の功罪と減張縫合について. 形成外科 1995; 38: 1263-9.

7.

- 1) Shimbashi T, Kojima T. Ruby laser treatment of pigmented skin lesions. Aesthetic Plast Surg 1995; 19: 225-9.

8.

- 1) 平瀬雄一. 長期保存後の同種複合組織移植の将来像—マイクロサージャリー技術応用の可能性—. 整形・災害外科 1995; 38: 705-10.
- 2) 寺尾保信, 平瀬雄一, 武石明精. 超冷凍保存法 (Cryopreservation) による軟部組織同種移植に関する実験的研究—第 8 報静脈の長期保存と同種移植—. 日形成外会誌 1995; 15: 625-35.

## II. 総 説

- 1) 児島忠雄. 島状皮弁による手指の再建—その基礎と臨床—. 慈恵医大誌 1995; 110: 371-401.
- 2) 児島忠雄. 形成外科最近の進歩と将来展望. 日外会誌 1995; 96: 335-61.
- 3) 武石明精, 児島忠雄, 新橋 武, 平瀬雄一, 宮脇剛司, 寺尾保信, ほか. 大腿筋膜張筋を用いた腹壁再建. 外科治療 1995; 73: 338-42.
- 4) 寺尾保信, 平瀬雄一, 木下行洋, 児島忠雄. 下腿再建で逆行性血行に吻合した遊離組織移植例の検討. 形成外科 1995; 38: 1203-7.
- 5) Hirase Y, Kojima T, Takeishi M, Konno M. Syndactylic toe transfer for fingertip reconstruction. Plast Reconstr Surg 1995; 95: 539-547.
- 6) 内田 満, 児島忠雄, 内田崇之, 平瀬雄一, 木下行洋. ドッケルバン病に対するステロイド剤注入療法の経験. 日手の外科会誌 1996; 12: 822-825.
- 7) 児島忠雄. 手の皮膚軟部組織欠損に対する術式の選択について. 形成外科 1996; 39: 297-301.
- 8) 新橋 武. 軟組織への基本操作. JOHNS 1996; 12: 591-6.

## III. 学会発表

- 1) 児島忠雄. 手足先天異常の手術のあり方. 第 85 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会. 広島. 10 月.
- 2) 児島忠雄. 先天性外表異常に対する治療の現状と手術のあり方. 第 35 回日本先天異常学会学術集会. 東京. 7 月.

- 3) 平瀬雄一. 長期保存後の同種複合移植の将来像—Cryopreservation と Creative surgery による新しい再建外科の将来. 第 4 回日本形成外科学会基礎学術集会. 倉敷. 10 月.

- 4) 木下行洋, 児島忠雄, 平瀬雄一. 血管柄付島状皮弁による指尖部再建. 第 38 回日本手の外科学会. 東京. 5 月.

- 5) 内田 満, 児島忠雄, 内田崇之, 栗本沙里奈, 平川正彦. 合指症手術遠隔成績の検討. 第 38 回日本手の外科学会. 東京. 5 月.

- 6) 平瀬雄一. 足趾部分移植における各種皮弁作成法とその臨床. 第 38 回日本形成外科学会学術集会. 千葉. 5 月.

- 7) 平川正彦, 児島忠雄, 新橋 武. アペルト症候群における手足の変形に対する治療とその問題点. 第 35 回日本先天異常学会学術集会. 東京. 7 月.

- 8) 新橋 武, ニノ宮邦稔. 非観血的整復固定法による下顎骨関節突起骨折の遠隔成績. 第 13 回日本頭蓋顎顔面外科学会. 東京. 11 月.

- 9) 福本恵三, 児島忠雄, 村井繁廣. 手根管症候群従来法の手術創および癒痕の経時的変化について. 第 13 回中部日本手の外科学会. 小郡. 1 月.

- 10) Hirase Y, Kojima T, Uchida M, Matsuoka R. Long-term cryopreserved allocutaneous tissue transplantation: Experimental and clinical studies. 11th Congress of the International Confederation for Plastic, Reconstructiv and Aesthetic Surgery. Yokohama. Apr.

- 11) Kinoshita Y, Kojima T, Hirase Y, Iizuka T, Miyawaki T. The vascular pedicle island flap for the treatment of finger and hand reconstruction. 11th Congress of the International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Yokohama. Apr.

- 12) Hirase Y, kojima T. Aesthetic aspect of fingertip after free vascularized nail graft. 11th Congress of the International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Yokohama. Apr.

- 13) 新橋 武, 上出良一, 沖永真奈恵 (乃木坂クリニック). Q スイッチルビーレーザーによる真皮内メラノシスと刺青のレーザー治療について. 第 38 回日本形成外科学会学術集会. 千葉. 5 月.

- 14) 遠藤利彦, 新橋 武, 武石明精, 林 博之. 顎顔面外科領域における Endoscopic surgery の経験から見た将来展望. 第 13 回日本頭蓋顎顔面外科学会. 東京. 11 月.

- 15) 武石明精, 平瀬雄一, 児島忠雄, 久保宏隆, 永田徹. 一次的乳房再建の検討. 第 20 回日本外科系連合学会学

術集会。東京。6月。

- 16) 児島忠雄, Island flap の実際。日本手の外科学会第1回秋期教育研修会。東京。9月。
- 17) Kinoshita Y, Kojima T, Hirase Y, Iizuka T, Miyawaki T. Indication for the vascularized digital island flap in the treatment of palmar digital skin defect. 11th Congress of the International Confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. Yokohama. Apr.
- 18) 児島忠雄, 手の外科と形成外科, 第38回日本手の外科学会。東京。5月。
- 19) Kojima T, Kinoshita Y, Hirase Y, Hayashi H, Kudo A (Kudo Orthop. Surgery). Dorsally based double-opposing digitolateral flap for palmar web formation. 6th Congress of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand. Helsinki. July.
- 20) 児島忠雄, 木下行洋, 平瀬雄一, 林 博之, 寺尾保信。指間掌側拘縮に対する指側面へ延長した背側矩形皮弁の応用。第6回日中形成外科交流学術集会。東京。10月。

#### IV. 著 書

- 1) 新橋 武, 口唇・口蓋裂顎形態の3次元CTによる評価。藤野豊美編。コンピューターシミュレーション外科。東京: 南江堂, 1995: 63.
- 2) 新橋 武, 高木 博。CT診断の進歩。藤野豊美編。画像診断と手術シミュレーション最近の進歩。東京: 克誠堂, 1995: 36.
- 3) 児島忠雄。多指症, 合指症。今日の治療指針1996。東京: 医学書院, 1996: 637.

#### その 他

- 1) 宮脇剛司, 新橋 武, 児島忠雄, 急速に増大した右前腕結節性筋膜炎の1例。形成外科1995; 38: 885-9.
- 2) 林 博之, 児島忠雄, 木下行洋, 遠藤利彦。母指CM関節症に対するSwanson silasticprosthesisの小経験。日手の外科会誌1995; 12: 284-9.
- 3) 松井瑞子, 平瀬雄一, 山道 博(市川東病院外科)。フィラリア症が疑われた巨大陰嚢水腫の1例。日手会誌1995; 15: 818-23.
- 4) Uchida T, Kojima T, Okano K. Palmar dislocation in the metacarpophalangeal joint of the thumb: a case report. Handchir Mikrochir Plast Chir 1996; 28: 3-6.
- 5) 平瀬雄一, 児島忠雄, 新橋 武, 武石明精, 上肢における類上皮肉腫3例の治療経験。日手の外科会誌1996; 12: 919-21.

## 心臓外科学講座

教授: 黒澤 博身	心臓外科学全般
助教授: 堀越 茂樹	虚血性心疾患, 大動脈の外科
講師: 中野 雅道	虚血性心疾患, 弁膜症の外科
講師: 江本 秀斗	後天性心疾患の外科, 補助循環
講師: 森田紀代造	体外循環, 心筋保護, 骨格筋の心臓への応用
講師: 鈴木 和彦	心臓カテーテル, PTCA, 超音波検査

### 研究概要

#### I. 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有する症例が増加しており, また緊急のACバイパス手術例など術前から高度な心筋障害, 心源性ショックを有する重症例においては術後の心不全, 低心拍出量症候群(LOS)により, その予後はなお不良である。このためこれらの重症例の心臓手術中の心筋保護法には未だ改善の必要があると考えられる。

A: 順行性及び逆行性, 常温及び低温併用血液心筋保護法(Integrated Blood Cardioplegia: BCP)の有効性に関する研究

当教室の心筋保護法の方針は1) 間欠的低温BCPを原則とし, 局所冷却を併用する2) 再灌流障害防止を目的に大動脈遮断解除直前に37°C Warm Blood Cardioplegic Reperfusionを施行(Terminal BCP or "Hot Shot")3) 心筋障害, 心源性ショックを呈する例に対しては心筋代謝の積極的改善(Metabolic Resuscitation)を目的に大動脈遮断直後に37°C Warm Inductionを施行する4) 心筋保護液の均一な心筋内分布(ことに通常の大動脈基部からの順行性注入では狭窄末梢心筋の心筋保護効果が期待し得ない高度冠動脈狭窄を有するACバイパス症例において)を目的に冠動脈洞からの逆行性心筋保護液注入法を併用する。本法の臨床的有効性を(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, myosin LCI, Lipid Hydroperoxide)および(3) 術後心筋収縮能(左室圧-容積関係におけるEmax)を指標として, 従来の晶質液心筋保護液(Crystalloid CP)と比較検討し, 長時



間開心術症例や重症心機能低下例におけるその有効性を確認した。

B: APT sensitive Potassium Channel Opener の術中心筋保護効果に関する臨床的研究

現在までの当教室における実験的研究により、ATP sensitive Potassium Channel Opener の心筋保護液添加による再灌流障害軽減効果が明らかにされた。これらの結果に基づき、重症開心術症例を対象に Warm BCP に ATP sensitive potassium channel opener (Nicorandil, 0.08 mM) を添加し、術後心機能改善、酸素障害軽減効果を検討した。

C: 薬理学的および虚血刺激による Preconditioning の機序、臨床応用に関する実験的研究

虚血前的心筋 preconditioning の各種方法論、虚血後心筋障害防止効果についてブタを用いた in vivo model にて検討した。

## II. 骨格筋の心臓への応用に関する研究

1) Dynamic Cardiomyoplasty の臨床応用を目指した実験的、前臨床研究

自己有茎骨格筋グラフトを用いた心機能補助いわゆる Dynamic Cardiomyoplasty は欧米を中心に約 600 例の臨床例が施行され、末期心不全に対する新しい心臓外科手術としてその意義が確立されつつある。当教室では本法の実施に関する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。さらに本法の適応疾患となる拡張型心筋症、末期虚血性心筋症の症例の調査、適応条件の検討を行った。

2) 骨格筋ポンプ Skeletal Muscle Ventricle (SMV) による循環補助法—細胞接着性ポリマーを用いた内皮細胞 骨格筋ハイブリッド補助循環装置

骨格筋の心臓への応用方式として Dynamic Cardiomyoplasty に比較して、より効果的な心機能補助が可能な Skeletal Muscle Ventricle による循環補助法の開発を目指してイヌを用いて実験的研究を実施、短期間における循環補助効果を評価した。さらに骨格筋ポンプ内面の血栓形成の予防のため細胞接着性ポリマーを応用して培養内皮細胞を骨格筋ポンプ内面を被覆しハイブリッド補助循環装置を試作、in vitro にて検討中である。

## III. 刺激伝導系に関する研究

血行動態の異なる 2 疾患—すなわち右心室容量負荷型の創肺静脈還流異常症と右心室圧負荷型の純型肺動脈閉鎖症についてそれぞれの刺激伝導系の走行を究明する。

それぞれの心疾患 2 つずつの標本の心室中隔を切り取り、パラフィン固定したブロック標本を作成する。これを microtome を用いて 1 cm を 1000 分割し 1 枚 1 枚をプレパラートに乗せる。1 枚 1 枚を顕微鏡にて観察し刺激伝導系組織を識別しておき、この 1 次元の情報をコンピューターにインプットし刺激伝導系組織を 3 次元空間に再構築する。負荷の異なる 2 疾患の間に走行の相違、あるいは特徴を見出し、同疾患の手術のみならず、同じ血行動態を有する全ての心疾患における外科治療戦略に役立つ情報を見出す。

## IV. 心筋防御機構に関する heat shock protein と $\gamma\delta$ T 細胞に関する研究

心筋虚血、再灌流障害による心機能低下の基礎的なメカニズムは非常に複雑であり、解明されていない部分が多い。虚血状態や高熱など色々なストレスにより誘導されるストレス蛋白 (heat shock protein) は、虚血に陥って障害を受けた細胞を保護する。一方、免疫監視機構としての  $\gamma\delta$ T 細胞は自己細胞を排除するものと考えられているが、この  $\gamma\delta$ T 細胞を heat shock protein が活性化することがわかってきた。

心筋虚血に関する heat shock protein と  $\gamma\delta$ T 細胞の関連のメカニズムを解明し、急性冠症候群の予知における heat shock protein と  $\gamma\delta$ T 細胞を位置づける。更に、心筋虚血に対する保護メカニズムの解明により、よりすぐれた心筋保護法の可能性を追究する。

## V. 心機能に関する研究

ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド (HANP) による循環状態の変化を PV-Loop を用いて検討する。

当科においてこれまで循環状態の変化を Pressure Volume Loop (PV-Loop) を用いて検討し、各疾患の特徴、術後管理の参考に役立ててきた。PV-Loop を用いることにより、仕事量、酸素消費量の推測等の多くの情報を得ることができる。昨年、薬物効果としてアムリノンを検討し、その結果をもとに現在術後管理に役立てている。

HANP は心臓から分泌される体液量および循環調節に関与しているホルモンの一種で、血管拡張作用、利尿作用およびレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に対する抑制作用を示し、心不全時の血行動態および自覚症状を改善することが期待されている。今回、PV-Loop を用い HAMP の臨床的

有用性を検討する。

## VI. 冠動脈バイパス手術における超冷凍保存法を用いた小動脈ホモグラフトの研究

近年、我が国では冠動脈バイパス術が増加しているが、グラフトとして使用される血管は限られている。超冷凍保存法を用いて小動脈ホモグラフトの保存、移植が可能であれば冠動脈バイパス術におけるグラフトの選択範囲が拡大し、冠動脈疾患の長期遠隔成績の飛躍的向上に寄与するものも考えられる。そこで、Cryopreservationにより保存した小動脈ホモグラフトのグラフトとしての有用性を検討する。

## VII. 弁膜症に関する研究

1) 非リウマチ性僧帽弁閉鎖不全症に対し、積極的に自己弁を温存する形成術を取り入れてきた。従来、僧帽弁後尖の形成術は良好な成績が報告されてきたが、形成が前尖におよぶ場合は不良であるとされてきた。これに対し、腱索巻き込み法等の術式を考案し、前尖形成も積極的にを行い術後急性期は非常に良好な結果を得ている。今後、本手術法に関する遠隔成績を超音波ドプラー法、心臓カテーテルを行い検討し、その有用性を評価する。

2) 狭小大動脈弁輪を有する先天性大動脈弁狭窄症に対し、人工弁を用いず自家肺動脈弁グラフトを用いる手術法であるRoss法を導入した。今後、自家肺動脈弁の弁機能を超音波ドプラー法を用い検討していく方針である。

3) 大動脈弁置換術後の心筋のReversibilityの有無が術後遠隔期の左室機能を決定する。そこで術前後での心筋バイオプシーによる組織学的評価と心筋代謝に着目したRIシンチグラフィの手法を利用して心筋のReversibilityの程度を定量的に評価し従来の手術適応基準を越えた新しい手術適応基準を確立する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sakamoto Y, Kurosawa H, Hashimoto K. Surgical repair of unilateral pulmonary venous stenosis. *Cardiol Young* 1995; 5(2): 184-6.
- 2) 勝間田敬弘\*, 根本慎太郎\*, 遠藤真弘\*, 橋本明政\*, 小柳 仁\*, 黒澤博身(\*女子医大日本心臓血圧研). 大動脈弁輪拡大手術における幾何学的考察. *胸部外科* 1995; 48(5): 381-4.
- 3) 益子健男, 奥山 浩, 儀武路雄, 鴛海元博. 体部灌

流用にバルーンつきカニューレを用いた弓部大動脈瘤に対する手術. *胸部外科* 1995; 48(6): 464-6.

- 4) 野村耕司, 山岸正明, 中村 譲. 小児開心術における充填液透析処置及び体外循環中持続透析の有用性. *日胸外会誌* 1995; 43(6): 818-24.
- 5) Takakura H, Kurosawa H, Onishi K, Okubo H. A case of Manouguian's for aortic stenosis with severe calcification extending on to anterior mitral leaflet. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 1(2) 115-7.
- 6) 中野雅道, 黒澤博身, 高倉宏充, 坂本吉正. 僧帽弁前尖逸脱例に対する弁形成術の効果. *J Cardiol* 1995; 26 (Suppl I): 37-42.
- 7) 高倉宏充, 黒澤博身, 中野雅道, 橋本和弘, 益子健男, 坂本吉正. 狭小大動脈弁輪を伴う大動脈疾患に対する弁輪拡大術. *J Cardiol* 1995; 26 (Suppl I): 105-8.
- 8) 中野雅道, 黒澤博身, 奥山 浩, 長堀隆一, 多々良彰. 僧帽弁形成術の効果と術後僧帽弁機能. *胸部外科* 1995; 48(8): 666-9.
- 9) 森田紀代造, 黒澤博身, 石井信一, 小柳勝司, 金澤俊行, 儀武路雄, ほか. 右室低形成ーパッチ拡大モデルにおける右心系Linear-type Dynamic Cardiomyoplasty. *胸部外科* 1995; 48(9): 745-8.
- 10) 中野雅道, 黒澤博身, 森田紀代造, 長堀隆一, 多々良彰, 清水昭吾. 病変の局在からみた僧帽弁形成術の手術の工夫と適応の拡大. *日胸外会誌* 1995; 43: 69-76.
- 11) Morita K, Ihnken K, Buckberg G, Sherman M, Young H. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: Without aortic clamping IV. Role of the iron-catalyzed pathway: deferoxamine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1190-9.
- 12) Morita K, Ihnken K, Buckberg G, Matheis G, Sherman M, Young H. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: Without aortic clamping V. Role of the L-arginine-nitric oxide pathway: The nitric oxide paradox. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1200-11.
- 13) Morita K, Ihnken K, Buckberg G, Young H. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: Without aortic clamping VII. Counteraction of oxidant damage by exogenous antioxidants: Coenzyme Q<sub>10</sub>. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1221-7.
- 14) Morita K, Ihnken K, Buckberg G, Matheis G, Sherman M, Young H. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: Without aortic clamping VIII. Counteraction of oxidant damage by exogenous glutamate and aspartate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1228-34.
- 15) Morita K, Ihnken K, Buckberg G, Sherman M,

Young H. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: Without aortic clamping IX. Importance of avoiding perioperative hyperoxemia in the setting of previous cyanosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 1235-44.

16) Morita K, Ihnken K, Buckberg G, Matheis G, Sherman M, Young H. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: Without aortic clamping X. Exogenous antioxidants to avoid nullification of the cardioprotective effects of blood cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 1245-54.

17) Morita K, Ihnken K, Buckberg G, Matheis G. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: Without aortic clamping XII. Delay of cardiac reoxygenation damage in the presence of cyanosis: A new concept of controlled cardiac deoxygenation. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 1265-73.

18) Hashimoto K, Kurosawa H, Tanaka K, Yamagishi M, Koyanagi K, Ishii S, et al. Total cavopulmonary connection without the use of prosthetic material: Technical considerations and hemodynamic consequences. J Therac Cardiovasc Surg 1995; 110: 625-32.

19) 鈴木和彦, 黒澤博身. 高血圧. 臨外 1995; 50(11): 308-9.

20) 中野雅道, 黒澤博身, 宮本尚樹, 石井信一, 長堀隆一, 清水昭吾. 稀な形態を有する非定型三心房心の1例. 日心臓血管外会誌 1995; 25(1): 56-8.

21) Hashimoto K, Arai T, Takeuchi N, Sasaki T, Higashi S, Onoguchi K, et al. Valvular (external hinge) leakage of the carbomedics mitral value. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 111: 227-8.

22) 野村耕司, 笠原真悟, 山岸正明, 中村 譲. 特異な左肺静脈走行を伴う Darling Ib 型総肺静脈還流異常症の1手術治療. 日胸外会誌 1996; 44(1): 95-8.

23) Nomura K, Nakamura Y, Yamagishi M. Anomalous origin of right pulmonary artery complicated by an isolated ventricular septal defect. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1996; 2(1): 67-9.

## II. 総 説

1) 森田紀代造, 黒澤博身. 骨格筋グラフトによる心筋形成術-Dynamic Cardiomyoplasty と骨格筋刺激装置-. HEART Nursing 1995; 1(2): 88-91.

## III. 学会発表

1) 儀武路雄, 黒澤博身, 森田紀代造, 金澤俊行, 多々良彰, 斉藤文美恵, ほか. Down 症の VSD における Koch 三角の解剖と心電図変化. 第 31 回日本小児循環

器学会総会. 栃木. 6月.

2) 森田紀代造, 黒澤博身, 白鳥一明, 金澤俊行, 田口真吾, 儀武路雄. 肺血流減少性心疾患に対する拡大肺動脈形成術の効果と早期手術の重要性. 第 31 回日本小児循環器学会総会. 栃木. 6月.

3) 宮本尚樹, 黒澤博身, 中野雅道, 鈴木和彦, 高倉宏充, 石井信一, ほか. 房室中隔欠損症 (AVSD) 心内修復術前後の左室心筋酸素消費量の変化. 第 31 回日本小児循環器学会総会. 栃木. 6月.

4) 石井信一, 黒澤博身, 中野雅道, 森田紀代造, 鈴木和彦, 宮本尚樹. PAPVR の術式の検討. 第 43 回日本心臓病学会学術集会. 横浜. 9月.

5) 中野雅道, 黒澤博身, 高倉宏充, 坂本吉正, 多々良彰, 清水昭吾. 再手術例から見た僧帽弁閉鎖不全症 (MR) に対する僧帽弁形成術の限界と pitfall. 第 43 回日本心臓病学会学術集会. 横浜. 9月.

6) Suzuki K, Kurosawa H, Shimizu S. Pulmonary flow in total cavopulmonary connection using autologous right atrial wall flap. XXII World Congress of the International Society for Cardiovascular Surgery. Kyoto. Sept.

7) Kurosawa H. Problems of AVSD related to operative risk. 6th Asian Congress of Pediatric Cardiology. Bali. Sept.

8) Kurosawa H. Is early correction in tetralogy fallot preferable? The 11th Asian-Pacific Congress of Cardiology. Bali. Sept.

9) Yoshitake M, Kurosawa H, Takakura H, Suzuki K, Kuwata M, Nagahori R, et al. Preventive effect on Amrinone of acute graft occlusion after coronary artery bypass surgery. The 11th Asian-Pacific Congress of Cardiology. Bali. Sept.

10) 宮本尚樹, 黒澤博身, 長堀隆一, 金澤俊行, 田口真吾, 鈴木博之. “人” 字型縫合線を用いた房室中隔欠損症修復法. 第 48 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10月.

11) 中野雅道, 黒澤博身, 桑田雅雄, 清水昭吾, 斉藤文美恵, 黄 義浩. 僧帽弁閉鎖不全症に対する弁尖切除と ringannuloplasty による remodeling 効果の検討. 第 48 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10月.

12) 儀武路雄, 黒澤博身, 森田紀代造, 宮本尚樹, 桑田雅雄, 金澤俊行. Nitric Oxide (NO) 吸入療法による PH crisis の予防と肺循環動態の変化. 第 48 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10月.

13) 石井信一, 黒澤博身, 森田紀代造, 清水昭吾, 多々良彰, 松村洋高. Acoustic Quantification による Pressure-Area Loop とコンダクタンスカテーテルによる Pressure-Volume Loop の比較検討. 第 48 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10月.

14) 斉藤文美恵, 黒澤博身, 石井信一, 多々良彰, 儀武

路雄, 田口真吾, 僧帽弁膜症に併発した二次性三尖弁閉鎖不全症の長期間における変遷. 第 48 回日本胸部外科学会総会, 東京, 10 月.

- 15) Kurosawa H, Morita K, Ishii S. Unifocalization in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. The Tokyo symposium on Pediatric Cardiology and Pediatric Cardiac Surgery. Tokyo. Oct.
- 16) Kurosawa H, Hashimoto A, Suzuki K, Yamagishi M. Universtricular repair by autologous tissue. The Tokyo symposium on Pediatric Cardiology and Pediatric Cardiac Surgery. Tokyo. Oct.
- 17) Morita K, Kurosawa H, Ishii S. New configuration of right ventricular dynamic cardiomyoplasty by latissimus dorsi (LD) myograft for hypoplastic right ventricle. California. Nov.
- 18) Morita K, Ihnken K, Buckberg G. Role of iron-catalyzed oxidants in surgical reoxygenation injury of hypoxemic immature hearts placed on cardiopulmonary bypass. California. Nov.
- 19) 長堀隆一, 黒澤博身, 大地典也, 森田紀代造, 坂本吉正, 石井信一, ほか. 感染性心内膜炎と外科治療後に合併する敗血症の起因菌同定のための DNA プローブ法. 第 26 回日本心臓血管外科学会学術総会. 京都, 2 月.
- 20) 中野雅道, 黒澤博身, 鈴木和彦, 長堀隆一, 清水昭吾. 僧帽弁形成術における術前僧帽弁形態評価と術中 decision making process. 第 60 回日本循環器学会学術集会. 大阪. 3 月.

#### IV. 著 書

- 1) 黒澤博身. 成人期の先天性心疾患. 主要疾患別の対策—その他の先天性心疾患. 中澤 誠編. 循環器 NOW No. 9 先天性心疾患・小児の心疾患. 東京: 南江堂, 1995: 265-8.
- 2) 黒澤博身. 先天性心疾患の外科的治療. 石川恭三総編. 心臓病学. 東京: 医学書院, 1995: 1833-44.
- 3) 中野雅道, 黒澤博身. 人工腱索による僧帽弁形成術. 杉本恒明, 松本昭彦, 杉下靖郎, 門馬和夫編. Annual Review 循環器. 東京: 中外医学社, 1996: 216-21.

## 産 婦 人 科 学 講 座

- |            |                                   |
|------------|-----------------------------------|
| 教授: 田中 忠夫  | 生殖免疫学                             |
| 教授: 有廣 忠雅  | 子宮頸癌の病理                           |
| 助教授: 関根 達征 | 子宮内膜症, 子宮内膜癌の病理と治療                |
| 助教授: 安田 允  | 卵巣腫瘍, 細胞診                         |
| 助教授: 楠原 浩二 | 不妊症, 臨床内分泌学, 思春期婦人科学              |
| 助教授: 北川 道弘 | 産科代謝異常, 妊娠とスポーツ医学                 |
| 講 師: 落合 和徳 | 婦人科腫瘍学, 腫瘍内分泌学, 中・高年女性医学, 産婦人科手術学 |
| 講 師: 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      |
| 講 師: 恩田 威一 | 産科における栄養と代謝                       |
| 講 師: 神谷 直樹 | 子宮頸癌の病理と臨床                        |
| 講 師: 落合 和彦 | 子宮筋収縮                             |
| 講 師: 木村 英三 | 婦人科腫瘍学                            |
| 講 師: 横山 志郎 | 婦人科腫瘍学                            |
| 講 師: 松本 和紀 | 不妊症, 生殖生理学                        |

## 研 究 概 要

### I. 生殖医学に関する研究

#### 1. Assisted Reproductive Technology (ART) — 体外受精・胚移植 (IVF-ET), 顕微授精 (ICSI)

卵管不妊, 男性因子不妊, 長期不妊に対し, 平成 7 年度にのべ 182 例に採卵を行い採卵率 90.0%, 平均採卵卵子数 6.12 個であった。受精率は 41.2% であり胚移植 (ET) をのべ 121 例に行った。更に男性因子の高度な例や in vitro でも受精障害がみられるものに対し顕微鏡受精 (ICSI) を 56 例に施行した。

妊娠数は 9 例で 1 例が分娩に至り, 3 例が現在妊娠継続中である。

#### 2. 子宮内膜症の研究

1) 子宮内膜症の不妊因子と, 線維化腫大する機序をマイクロアージと TGF- $\beta$  発現から検討中である。

2) Gn-RH アナログ治療におけるエストロゲンアドバック療法を開始中である。

#### 3. 免疫学的妊娠維持機構の研究

母体にとって同種移植片である胎児はなぜ拒絶されないのか。原因不明習慣流産に対する免疫療法の作用機序を検討することにより, 妊娠維持機構の解

明をはかった。その結果、HLA 抗原系の関与する免疫調節体(抗 HLA 抗体, 抗イデオタイプ抗体)による抑制性機構の役割を明らかにした。

## II. 産科, 周産期医学に関する研究

### 1. 母体血清中の AFP, hCG 及び uE3 を用いた胎児スクリーニング

母体血清中の AFP, hCG 及び uE3 を測定し胎児 Down 症及び神経管奇形などのリスクを計算する方法は欧米で広く臨床応用されているが日本人のデータはなく, 我々の施設が日本で初めて臨床応用を試みた。そのためには測定基準値を求めるための基礎実験が必要であり妊娠中期の正常妊婦の上記 3 つのマーカーを米国白人と同一のキット, 同一の測定法で測定比較した。現在までこのようなデータはなく prenatal diagnosis に報告した我々のデータが始めてである。Down 症児確率計算式は欧米で全ての人種, 全ての地域に共通に用いられているものを用いた。臨床応用は全ての妊婦に対して妊娠初期にインフォームドコンセント資料を渡し, 妊娠 15 から 18 週の時期に希望する妊婦のみに検査を行い, Down 症または神経管奇形のなどの確率の高い者に対しては羊水検査, 超音波診断法などで確定診断を行った。その結果分娩予定者の約半数がスクリーニング検査を希望し全体の Down 症スクリーニング陽性率は 15.0%, Down 症の検出率は 88.0% であった。スクリーニング陽性率は高いように思われるが, 妊婦全員に行った場合, 6% 希望者のみに行った場合に 14% という Wald 等の報告と良く一致し, 検出率は同じ cut-off 値を用いた場合, 米国では 35 歳未満が 70%, 35 歳以上が 85 から 90% と言う報告と良く一致し, Down 症児の確率計算式は日本人にも同様に使用可能と考えられた。

### 2. 遺伝相談外来

1989 年 4 月から産婦人科外来で遺伝相談外来を行っているが本年 6 月の時点で受診者は 500 名を越えた。受診後の追跡アンケート調査を定期的に行っている。受診者の約 40% は妊娠初期の薬剤の服用であった。受診には妊娠中絶を覚悟していた者が多く見られ, その殆どが曖昧な情報からの不安であった。遺伝相談受診により正確で確実な情報が与えられ妊娠継続を希望し生児を得た者の奇形発生率は自然奇形発生率と相違は無かった。

遺伝相談の内容の特殊化が進み, 昨年度は日本では出生前診断が不可能と考えられていた Weldon Hoffmann 病児分娩の既往が有る妊婦の受診が有り, 妊婦の強い希望により米国の連絡網を活用し出

生前診断を行うことが出来た。その結果胎児にはその疾患を発症する危険性は極まれであることが判明し, 妊娠継続を行い生児を得ることが出来た。

今後も遺伝相談を続け, 倫理的に許される出生前診断であれば対応を考えて行きたいと考えている。

## III. 平滑筋の生理学に関する研究

平滑筋収縮の発生が主にミオシン軽鎖のリン酸化によって制御されていることは広く支持されているが, しかし一方でこの説だけで平滑筋は説明できないことも良く知られている。我々は  $\alpha$ -toxin で permeabilize した妊娠及び未妊娠ラット子宮体部縦走筋標本を用い, 子宮平滑筋収縮機構について Gg 蛋白を介した平滑系について検討してきた。何れの  $Ca^{2+}$  濃度においても, GTP- $\gamma$ S の濃度依存性に収縮張力の増大が認められた。更に未妊娠や妊娠 6 日目に比較して妊娠末期である 21 日目の方が, より低濃度の GTP- $\gamma$ S で収縮張力の増大が認められた。 $Ca^{2+}$  濃度を一定にして G 蛋白を活性化した時に生ずる収縮張力の増強は, 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度に依存しないリン酸化ミオシンの phosphatase を抑制することにより発生する収縮の存在が示唆された。さらに妊娠の時期によりこの系での収縮張力の大きさが違うことは, 妊娠末期における強大な子宮平滑筋収縮に, この系が関与している可能性が示唆された。

## IV. 婦人科腫瘍学に関する研究

### 1. 腫瘍マーカーによる卵巣癌診断システム CAMPAS-OV2 の retrospective 追跡調査

我々が開発した CAMPAS (computer aided multivariate pattern analysis system)-OV2 は腫瘍マーカーを利用した卵巣癌診断法として 1994 年 9 月より臨床応用されているが, その精度につき追跡調査を施行したところ, Sensitivity, Specificity, Accuracy はそれぞれ 96.9% (31/32), 90.4% (151/167), 88.5% (185/209) であり, I 期癌でも 91.7% (11/12) の感度を有していることが確認され, retrospective にも臨床検査として有用である。

### 2. 上皮性卵巣癌におけるエンドキサン・カルボプラチン (CJ) 療法の有用性の検討

1992 年より当教室で行っている CJ 療法は標準的 CAP 療法に比較し, 効果は同等以上で副作用は少ないことが確認された。

### 3. 小柴胡湯のヒト卵巣癌培養細胞にたいする増殖抑制効果の検討

小柴胡湯と白金製剤の併用は, 卵巣癌培養細胞に対して, 相乗効果を示すことが確認された。

#### 4. 細胞周期と癌化

癌発生のメカニズムの一つに細胞周期のG1期およびG1期→S期の調節が破綻していることが推測される。p16はサイクリン依存キナーゼ4(CDK4)と結合し、CDK4を阻害する遺伝子として単離された。我々は卵巣癌を含む様々なヒト癌細胞株において蛋白、RNA、DNAレベルで高頻度に異常を起している遺伝子であることを見出し、またトランスフェクションによりRb蛋白の発現に依存して細胞増殖抑制作用があることを見出し、報告した。また癌化のlate eventの可能性を推測し、非小細胞性肺癌で原発巣に比べ転移巣でp16遺伝子異常の頻度が高いことを見出し、報告した。現在卵巣癌においてCpGリッチの領域のメチル化よりこの遺伝子が不活化されている可能性を考え、検索している。

#### 5. 卵巣癌細胞中のprotein kinase C (PKC)の活性化による薬剤感受性の制御機序

卵巣癌細胞中のprotein kinase C (PKC)の活性は細胞の薬剤感受性を増強するが、今回はこの制御機序の検討を目的とした。

① PKCの活性化は2008細胞においてシスプラチン(DDP)の誘導体であるカルボプラチン(CBDCA)、254Sの白金製剤に共通するものによると考えられた。

② TPAはDDPに11倍の耐性を有する2008/C13 \* 5.25に対しても、CDBCA、254Sの感受性を増強させ耐性克服の可能性が強く示唆された。

③ TPAはDDP、CBDCAの細胞内濃度に変動をきたさなかった。

④ TPAは2008、2008/C13 \* 5.25のいずれにおいてもグルタチオン(GSH)濃度、細胞内メタロチオネイン(MT)濃度を変化させなかった。

⑤ ノードマウスによるin vivoの実験ではTNF $\alpha$ は100  $\mu$ g/kg投与量で全身毒性を来さず、DDPの抗腫瘍効果を増強し、TNF $\alpha$ 、DDP併用療法による有意の延命効果を認めた。

(編集部より)

寺島芳輝教授は'95年3月31日をもって定年退職され、4月1日付で客員教授を委嘱された。産婦人科学講座担当教授には、本学産婦人科学講座講師(無給)田中忠夫氏が選出され、'95年8月1日付で就任された。

### 研究業績

#### I. 原著論文

1) 松本和紀, 小田原靖, 佐々木寛, 北川道弘, 落合和

徳, 田中忠夫, ほか. 新しい細胞採取器具 Cell-Sweep によってCINの頸管内病変境界が把握できるか—円錐切除術時断端陽性例をへらすために—. 日臨細胞会誌 1996; 35: 114-7.

- 2) 落合和彦. 女性のライフサイクルと運動—中高年—. 港医報 1995; 68: 30-3.
- 3) 落合和彦. 女性におけるスポーツ医学検診のありかた. クリニカ 1995; 22: 302-8.
- 4) 落合和彦. 子宮平滑筋の収縮機構. 日産婦会誌 1995; 47: 791-6.
- 5) 落合和彦. 運動の女性生理に及ぼす影響. Health Network 1995; 12: 15-7.
- 6) 落合和彦. 運動性無月経の発症メカニズムと医学的管理. Health Network 1996; 1: 18-21.
- 7) 落合和彦. 妊婦スポーツの現状と問題点. Health Network 1996; 2: 14-7.
- 8) 塩塚重正, 秋山 稔, 清川貴子, 平間義昭, 横山志郎, 落合和彦, ほか. 18才女性に発生した卵巣成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化の1例. 日産婦東京会誌 1995; 44: 335-8.
- 9) 磯西成治, 寺島芳輝. 卵巣癌に対する手術療法の選択. 癌と化学療法 1995; 22: 1176-81.
- 10) Isonishi S, Shiotsuka S, Ochiai K, Yasuda M, Terashima Y. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) enhanced cisplatin (DDP) cytotoxicity to ovarian carcinoma xenograft nude mice and prolonged their survival. Proceedings Am Ass Cancer Res 1995; 36: 631.
- 11) Okamoto A, Hussain SP\*, Hagiwara K\*, Spillare EA\*, Russin MR\*, Demetrick DJ\* (\*NIH), et al. Mutations in the p16INK4/MTS1/CDKN2, p15INK4B/MTS2, and p18genes in primary and metastatic lungcancer. Cancer Res 1995; 55: 1448-51.
- 12) Spillare EA\*, Okamoto A, Hagiwara K\*, Demetrick DJ\*, Serrano M\*, Beach D\* (\*NIH), et al. Suppression of growth in vitro and tumorigenicity in vivo of human carcinoma cell lines by transfected p16INK4. Mol Carcinog 1996; 3: 178-80.
- 13) Russin MR\*, Okamoto A, Chorazy K\*, Spillare E\* (\*NIH), et al. Intragenic mutations of the p16INK4 p15INK4B, and p18genes in primary non-small cell lung cancers. Int J Cancer 1996; 3: 162-6.
- 14) 厚川裕志, 神谷直樹, 安田 允, 寺島芳輝, ほか. 柏病院の羊水染色体分析の検討. 慈恵医大柏病院医誌 1995; 2: 29-32.
- 15) 落合和徳. 子宮頸癌に対する放射線治療を中心とした Combined Modalityの第III相試験. 癌と化療

- 1995; 22: 357-64.
- 16) 落合和徳, 西井 寛, 待木信和, 江崎 敬. 進行婦人科癌の初回治療—卵巣癌, 予後からみた治療法の選択. 産と婦 1995; 62: 209-16.
  - 17) 落合和徳, 松本和紀, 高倉 聡. 妊婦の常習便秘に対する麻子仁丸エキス剤の効果—センナ剤との比較—. 漢方と最新治療 1995; 4: 89-93.
  - 18) 落合和徳, 長田尚夫(日大), 寺島義輝, 横山志郎, 中嶋章子(東医大), 小川俊隆(東医大), ほか. 産婦人科領域における新規のシート状フィブリン接着剤 TO-(Tachocomb)の有用性の検討. 産婦の実際 1995; 44: 253-62.
  - 19) 落合和徳, 塩塚重正. 癌治療法と副作用. 産婦治療 1995; 70: 390-3.
  - 20) 落合和徳, 大村峯夫. 更年期女性における卵巣癌—特に経腔超音波診断の有用性について—. 産婦の世界 1995; 47: 465-70.
  - 21) 落合和徳, 桑原慶紀(順大), 藤井信吾(信大). 開腹および閉腹の術式(バリエーション). 産と婦 1995; 62: 1073-80
  - 22) 落合和徳, 桑原慶紀(順大), 藤井信吾(信大). 付属器の手術 I. 産と婦 1995; 62: 1519-26.
  - 23) 落合和徳, 藤井信吾(信大), 桑原慶紀(順大). 付属器の手術 II. 産と婦 1995; 62: 1669-76.
  - 24) 落合和徳, 桑原慶紀(順大), 藤井信吾(信大). 付属器の手術 III. 産と婦 1996; 63: 1-6.
  - 25) 落合和徳, 平間義昭. 腫瘍マーカーの読み方. 日産婦誌 1996; 48: N27-30.
  - 26) 落合和徳, 藤井信吾(信大), 桑原慶紀(順大). 付属器の手術 III-2. 産と婦 1996; 63: 153-60.
  - 27) Hirama Y, Ochiai K. Estrogen and progesterone receptors of the out-of-phase endometrium in female infertile patients. Fertil Steril 1995; 63: 984-8.
  - 28) Yukimasa Shiraishi, Yoshiko Shiraishi, Dan Yamamoto, Toshimi Hasegawa, Wataru Kitamura, Tadao Tanaka, et al. Diagnostic relevance of abortion associated human embryonic antigen expressed on the cell surface of tumor promoter-treated Bloom Syndrome cells. Human Rep 1995; 10: 101-8.
  - 29) 坂口直哉, 飯倉洋治, 山田伸治, 田中忠夫, 黒田重臣. 大人になった小児気管支喘息. 小児診 1995; 58: 48-53.
  - 30) 倉島富代, 田中忠夫, 伊藤治英. 外陰悪性疾患に対する広汎外陰切除後の大腿薄筋皮弁による外陰再建術について. 日産婦東京会誌 1995; 32: 55-8.

## II. 総 説

- 1) 松本和紀. 低用量グナゾール療法. 臨婦産 1996; 50: 67-70.
- 2) 松本和紀, 小田原靖, 楠原浩二. 不妊外来における遺伝相談. 産と婦 1995; 62: 687-93.
- 3) 松本和紀, 落合和徳. 子宮内膜症治療剤—特に Gn-RH アナログ製剤について—. 医薬ジャーナル 1996; 32(増刊): 172-8.
- 4) 寺島芳輝, 木村英三, 小林重光. 産婦人科癌における腫瘍マーカーの使い方. 日医師会誌 1995; 114: 1175-9.
- 5) 岡本愛光. p16/CDKN2/MTS1/CDK41 遺伝子. 実験医学(別冊 Bio-Science 用語ライブラリー) 1995; 152-3.
- 6) 岡本愛光, 萩原弘一(NCI,NIH). p16/INK4/CDKN12/MTS1 フェミリーはやはり新しい癌抑制遺伝子か. 実験医学 1995; 13: 59-64.

## III. 学会発表

- 1) Ochiai K, Takakura S, Shinozuka S, Shinya M, Hirama Y, Isonishi S, et al. (Symposium) Will retroperitoneal lymphadenectomy benefit stage I ovarian cancer patients? 15th Asia-Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology. Bali, Indonesia. Oct.
- 2) 落合和彦. (教育講演)子宮平滑筋の収縮機構. 第 47 回日本産科婦人科学会総会. 名古屋. 4月.
- 3) 木村英三. (教育講演) CAMPAS OV II の開発について. 第 12 回日本産婦人科腫瘍マーカー研究会. 東京. 12月.
- 4) 磯西成治, 寺島芳輝. (指定研究報告)卵巣癌における Dose intensity に関する研究. 第 8 回日本婦人科悪性腫瘍化学療法学会. 東京. 11月.
- 5) Ochiai K, Tsuchida M, Onodera S, Abe T. Effect of a vespa amino acid mixture isolated from hornet larval saliva on the biochemical indices of running rats. 2nd Asian Congress of Sports Medicine. Manila. Jan.
- 6) Motoyama K, Odawara Y, Matsumoto K, Kusahara K. The use of human zona free oocytes as a test of in vitro fertilization of severe oligozoospermia. 15th Asia-Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology. Bali, Indonesia. Oct.
- 7) Yasuda M, Shinya M, Takakura S, Atsukawa H, Nakabayashi Y, Kamiya N, et al. Long-term low dosage oral administration of VP16 and 5FU to recurrent gynecologic adenocarcinoma patients. 15th Asia-Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology. Bali, Indonesia. Oct.

- 8) Kimura E, Murae M, Yasuda M, Terashima Y. Analysis of the cytotoxic interaction between cisplatin and hyperthermia in human ovarian carcinoma cell line. 47th Annual Meeting of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Nagoya. Apr.
- 9) Kimura E, Murae M, Takanashi H, Yasuda M, Furukawa T (SRL), Terashima Y. A multivariate analysis of serum CA125 in patients with ovarian carcinoma (POC): When should we measure it to predict the prognosis?. 31th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. Dallas. May. [Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14: 89]
- 10) Okamoto A, Takano H, Terashima Y, Harris CC. Mutations and altered expression of p16INK4 in human cancer. 47th Meeting of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Nagoya. Apr.
- 11) 松本和紀, 高野浩邦, 窪谷 健, 小田原靖, 佐々木寛, 落合和徳, ほか. 新しい細胞採取器具 Cell-Sweep によって CIN の頸管内病変境界が把握できるか. 第 36 回日本臨床細胞学会総会. 千葉. 6 月.
- 12) 新家 秀, 小田原靖, 松本和紀, 楠原浩二, 寺島芳輝. clomid/HCG 法による IVF-ET. 第 13 回日本受精着床学会総会. 東京. 7 月.
- 13) 楠原浩二, 小田原靖, 遠藤尚江, 松本和紀. Pernture Ovarian Falilure (POF) に対する Gn-RH analogue 単独投与法による排卵誘発の効果. 第 40 回日本不妊学会総会. 山形. 10 月.
- 14) 新家 秀, 篠崎英雄, 平間正規, 高倉 聡, 厚川裕志, 中林 豊, ほか. 当院における子宮肉腫症例の組織学的所見と悪性度, 予後についての検討. 第 24 回日本婦人科病理コルポスコピー学会. 盛岡. 7 月.
- 15) 新家 秀, 平間正規, 篠崎英雄, 高倉 聡, 厚川裕志, 中林 豊, ほか. 再発婦人科癌に対する VP16, 5FU 低用量長期経口投与法の検討. 第 33 回日本癌治療学会総会. 札幌. 9 月.
- 16) 中林 豊, 新家 秀, 平間正規, 篠崎英雄, 高倉 聡, 厚川裕志, ほか. 卵巣癌再発腫瘍に対する治療法の検討. 第 33 回日本癌治療学会総会. 札幌. 9 月.
- 17) 江崎 敬, 舞床和洋, 高梨裕子, 長尾 充, 岸野喜保, 恩田威一. 腹水細胞診にて Serous surface papillary carcinoma (SSPC) が推定された 1 例. 第 34 回日本臨床細胞学会. 東京. 11 月.
- 18) 木村英三, 新美茂樹, 渡辺明彦, 秋山 稔, 寺島芳輝. 婦人科癌科学療法施行時の悪心嘔吐に対する塩酸アザセロン持続点滴法の検討. 第 33 回日本癌治療学会総会. 札幌. 9 月.
- 19) 青木雅弘, 西井 寛, 村江正始, 木村英三, 落合和徳, 寺島芳輝. 上皮性卵巣癌 follow up における sec-

ond look operation の有用性. 第 33 回日本癌治療学会総会. 札幌. 9 月.

- 20) 磯西成治, 塩塚重正, 落合和徳, 安田 允, 寺島芳輝, 大川 清. ノードマウス移植ヒト卵巣癌における TNF $\alpha$  のシスプラチン感受性増強能とマウス生存率の改善. 第 47 回日本産科婦人科学会. 名古屋. 4 月.

#### IV. 著 書

- 1) 落合和彦, 婦人科, 乳房の項. 池田高志編. 検査の受け方. 検査値の読み方. 東京: 協和企画, 1995: 74-7.
- 2) 木村英三, 寺島芳輝. Multiple testing. 加藤 紘, 野澤志朗編. 図説 VIEW-18 腫瘍マーカー生物活性から臨床応用まで. 東京: メジカルビュー社, 1995: 44-9.
- 3) 落合和徳. 卵巣腫瘍. 稲垣義明, 尾形悦郎編. 今日の治療指針. 東京: 医学書院, 1995: 670-1.
- 4) 飯倉洋治, 秋本憲一, 黒田重臣, 田中忠夫. 妊婦における喘息治療の問題点 (生まれ来る児の立場より). 中村 晋編. 気管支喘息の診療 Q&A. 東京: 南山堂, 1995: 186-7.

#### V. その他

- 1) 神谷直樹, 東館紀子. 保険診療に関する基本的事項について. 日母勤務医部ニュース 1996; 16: 10.
- 2) 田中忠夫, 金子清子. 新しい出生前医療の開発に関する研究—母体血を使った新しい出生前診断法の開発, 母体血中に存在する胎児有核赤芽球の同定—. 厚生省小児医療共同研究平成 6 年度報告書 1995: 70-2.
- 3) 田中忠夫, 永田正人. IL-6 測定による子宮内胎児感染の診断に関する研究. 厚生省心身障害研究平成 6 年度報告書 1995: 29



## 泌尿器学講座

教授：大石 幸彦	泌尿器画像診断，尿路腫瘍
助教授：小野寺昭一	前立腺癌，尿路感染
助教授：赤阪雄一郎	精巣腫瘍，癌化学療法
講師：大西 哲郎	腎細胞癌，腫瘍免疫
講師：池本 庸	前立腺癌，男性科学
講師：山崎 春城	腫瘍生化学，前立腺癌
講師：和田 鉄郎	前立腺癌，尿路腫瘍
講師：後藤 博一	尿路腫瘍，尿路感染
講師：飯塚 典男	腎腫瘍，尿路腫瘍
講師：吉越富久夫	泌尿器科画像診断，核医学診断

### 研究概要

#### I. 尿路結石の治療に関する研究

上部尿路結石に対する体外衝撃波による結石破砕術 (ESWL) の治療成績について検討を行っている。特に今年は重度運動障害者に対する ESWL の治療成績について検討した。

#### II. 尿路，性器腫瘍に関する研究

##### 1) 尿路上皮腫瘍の研究

1. 腎盂尿管腫瘍における尿細胞診の臨床的検討  
末治療腎盂尿管腫瘍 126 例を対象に，尿細胞診の陽性率と陽性に関与する因子を統計学的に検討した。尿細胞診は腎盂尿管腫瘍の有用な検査と思われる。

2. 尿路上皮癌の手術検体を用い，免疫組織化学的手法により，悪性度判定における Angiogenic factors (VEGF, b-FGF, a-FGF) の有用性を検討している。

##### 2) 前立腺腫瘍の基礎的，臨床的検討

###### 1. 基礎的検討

本年度はイメージサイトメトリーによる日本人前立腺ラテント癌の特徴を研究しテトラプロイドが多いいことを発見した。

###### 2. 臨床的検討

1: 高齢再燃性前立腺癌に対するエトポサイドの単独治療を行い，その有効性について検討した。

2: 泌尿器科診療において前立腺癌と診断されなかった患者の血精 PSA 値と年齢との関係を解析し，臨床面から血清 PSA の年齢別基準値を設定した。

##### 3) 腎細胞癌の基礎的，臨床的検討

###### 1. 基礎的研究

1: 悪液質と関連する cytokine である interleukin-6 (IL-6) 産生性ヌードマウス可移植性ヒト腎細胞癌モデル (JRC11 株) を用いて，悪液質状態の病態と IL-6 産生の関連，および抗 IL-6 抗体，抗 IL-6 receptor 抗体の投与が及ぼす影響に関して検討した。その結果，IL-6 の産生増加に伴い担癌マウスの体重減少や皮下脂肪の減少が認められ，かつ皮下に移植された JRC11 腫瘍を摘除することで完全に悪液質様状態が改善し，しかも抗 IL-6 抗体および抗 IL-6 receptor 抗体の投与によってもこの病態が部分的に改善することから，autocrine あるいは paracrine 的に腫瘍から IL-6 が産生されることが，本病態に強く影響を及ぼすことが判明した。

2: 腎細胞癌患者全体からみた主要組織抗原 (HLA) の発現状況の検討を行い，インターフェロン- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) 感受性症例におけるそれを比較し，腎細胞癌に positive association を有する HLA 抗原は認められなかったが，逆に IFN- $\alpha$  感受性症例では，BW48 抗原の発現が極めて高く，今後 tumor-rejecting antigen(s) の解明に大きく発展する可能性が示唆された。

###### 2. 臨床的研究

過去 39 年に治療した 804 例の腎細胞癌の臨床的特徴を様々な角度から検討した。

##### 4) 精巣腫瘍に関する研究

###### 1. 基礎的研究

精巣腫瘍は germ cell を origin としており，その成り立ちは比較的 simple と思われる。胎児性癌と精上皮腫を対象に image cytometry を用いて核 DNA ploidy pattern を測定した。胎児性癌も精上皮腫も共に aneuploid で，ほぼ同様な pattern を持つことが判明した。

###### 2. 臨床的研究

精巣腫瘍は high stage であっても，化学療法で治療が期待される固形癌である。中等度進行例迄では従来の化学療法では 80% 以上の治療が期待できるが，残念ながら advanced disease 群では 10~20% と成績が不良である。現在の標準的容量が，抗腫瘍曲線上のどの辺に位置するかとの点の検討も含め高容量化学療法について検討している。

##### 5) 副腎腫瘍の基礎的，臨床的検討

1. 副腎偶発腫瘍の手術適応は内分泌活性の有無，悪性腫瘍の有無によって決定されるが，その判断が困難な症例も多い。術前診断の向上を目的とし，質的画像診断法と副腎生検などの病理組織学的診断

法の併用診断の有用性を検討している。

2. 臨床的に内分泌症状を呈さないコルチゾール産生副腎皮質腺腫に対し Pre-Cushing 症候群という概念が提唱されているが、本症が将来的に Cushing 症候群に移行するかは不明であり、本症の解明にあたり臨床的、基礎的検討を行っている。

3. 褐色細胞腫の多くは副腎に発生するが、異所性、多発性、転移性病変の局在を形することは治療上重要である。123I-MIBG および 131I-MIBG シンチグラムによる局在診断能の比較を行った結果、123I-MIBG シンチグラムの有用性が証明された。

### III. 尿路・性器の画像診断に関する研究

#### 1) RI イメージング

RI に関する基礎的、臨床的検討は放射線医学、東京都老人医療センター核医学放射線科、虎ノ門病院との共同研究をおこなっている。

腎：SPECT による分腎機能検査、腎動態シンチグラフィを用い、腎移植など、術前後の腎機能の変動について臨床的研究をおこなっている。骨：泌尿器科疾患の骨転移巣に対する骨髄シンチグラフィの有用性の検討および前立腺癌骨転移巣の RI イメージの定量化を引き続き研究中である。

#### 2) 各画像解析に関する研究

CT：腎癌の病期診断について、MRI とともにその有用性を検討した。MRI：前立腺癌について経直腸コイルを用い、存在診断、病期診断における有用性を研究中である。超音波検査(パワードプラ)：膀胱腫瘍、腎腫瘍について、腫瘍の悪性度と血流との相関を検討中である。

### IV. 尿路感染症に関する検討

#### 1) 薬剤耐性菌に関する研究

臨床より分離されたコアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)について臨床的検討を行うと同時に、本菌に対するキノロン薬の抗菌活性と耐性菌の *gyrA* 遺伝子の解析を行った。CNS は疾患の病態により分離される菌種が異なっており、抗菌薬に対する感受性も菌種により異なっている。S. epidermidis. S. haemolyticus については *gyrA* 遺伝子上の変位を見いだすことができた。現在、薬剤耐性菌としてまた、院内感染菌として重要な MRSA を中心として、院内感染対策上の問題について検討した。

#### 2) 抗菌薬の投与方法に関する研究

尿路感染症における抗菌薬治療の指標として、抗菌薬の膀胱組織内濃度の検討を引き続き行っている。

### V. アンドロロジー

#### 1) 精索静脈瘤の診断と治療

精索静脈瘤の診断に関して、従来より陰嚢部血流シンチグラムと院囊鼠径部の MRI 診断の有用性を比較検討していたが、MRI がシンチグラムよりも形態と機能の両面で有用である事がわかった。また超音波診断とくにドップラーエコーを用いた精索静脈の血流解析も行っている。

#### 2) 男子不妊症の薬物療法

男子不妊(特発性造性機能障害例)の薬物療法は大きな分岐点にさしかかっていると考えられる。したがって、薬物療法の適応と限界を冷静に見つめ直す必要があると考え、薬物療法の長期成績について検討を行った。

### VI. 神経因性膀胱・インポテンスに関する研究

排尿障害に関する研究では、人工膀胱術後の排尿状態(ウロダイナミックス検査)の検討、24時間膀胱内圧モニターによる排尿障害の検討(特に高圧排尿の出現に関する)、間欠バルンカテーテル留置法の検討これらの臨床検討を行っている。また、インポテンスに関しては、勃起不全の新しい検査法としての、陰茎 FID-CT(機能的イメージ動的 CT)の臨床検討、前立腺肥大症の術前後の性機能の検討などを行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 赤座英之, 町田豊平, 赤阪雄一郎, 木内利明, 大園誠一郎. 抗悪性腫瘍剤による悪心, 嘔吐における Tropisetron カプセルの臨床第 II 相試験. 癌と化療 1995; 22: 1073-86.
- 2) 増田富士男, 川原 元, 浅野晃司, 白川 浩. POMB/ACE (Cisplatin, Vincristine, Methotreyate, Bleomycin, Actinomycin D, Cyclophosphamide, Etoposide) 療法による進行性精巣腫瘍の治療. 癌と化療 1995; 22: 1847-50.
- 3) 大石幸彦, 町田豊平, 仲田浄治郎, 山崎春城, 清田浩, 吉越富久夫, ほか. 前立腺肥大症に対する NiTi 形状記憶合金製尿道ステント (Memokath) の有用性. 泌尿器外科 1995; 8: 441-5.
- 4) 大石幸彦, 吉越富久夫, 古田 希. 水腎症について. 日医新報 1995; 3707: 22-6.
- 5) 大石幸彦, 岸本幸一, 三木健太. MRI による前立腺癌の病期診断. 臨床と研究 1995; 72: 2264-70.
- 6) 大石幸彦, 鈴木康之. 小児の尿失禁. 腎と透析 1995; 9: 361-4.

- 7) Ishizu S, Gashida C, Hanaoka T, Maeda K, Ohishi Y. N-Acetyltransferase activity in the urine in Japanese subjects: Comparison in healthy persons and bladder cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 1179-81.
- 8) 吉田謙一郎, 根岸壮治, 木戸 晃, 川原 元. 前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン療法の検討—酢酸クロルマジノン錠とその徐放錠の長期投与の臨床効果について. *診療と新薬* 1995; 32: 1269-79.
- 9) 小野寺昭一, 岸本幸一, 清田 浩, 後藤博一, 大石幸彦, 岡崎武二郎, ほか. ニューキノロン耐性淋菌の耐性機構の解析. *感染症誌* 1995; 69: 511-6.
- 10) 小野寺昭一, 清田 浩, 後藤博一, 五十嵐宏, 大石幸彦, 岡崎武二郎, ほか. 尿道炎に対する balofloxacin の臨床効果. *日化療会誌* 1995; 43: 299-303.
- 11) 田代和也, 中條 洋, 岩室紳也, 大石幸彦, 増田富士男, 小野寺昭一, ほか. 腎盂尿管癌の腫瘍発生部位と予後の検討. *日泌会誌* 1995; 86: 279-82.
- 12) 田代和也, 中條 洋, 岩室紳也, 古田 昭, 岩永伸也, 大石幸彦, ほか. 表在性膀胱癌の TUR 後の再発の検討. *日泌会誌* 1995; 86: 1272-8.
- 13) 田代和也, 中條 洋, 岩室紳也, 古田 昭, 岩永伸也. 運動機能障害者に対する体外衝撃波碎石術. *臨泌* 1995; 49: 1023-6.
- 14) 仲田浄治郎, 小野寺昭一, 大石幸彦, 深谷憲一, 松浦知和, 永森静志, ほか. 培養ヒト褐色細胞腫の微細形態と機能の研究. *臨床電頭誌* 1995; 28: 77-82.
- 15) 武石明精, 児島忠雄, 新橋 武, 平瀬雄一, 宮脇剛司, 仲田浄治郎, ほか. 大筋筋膜腸筋を用いた腹壁再建. *外科治療* 1995; 73: 338-42.
- 16) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, 白川 浩, 波多野孝史. ノードマウス同移植性ヒト腎細胞癌株を用いてのサイトカイン産生と悪性質の関連に関する検討. *日泌会誌* 1995; 86: 283-9.
- 17) 仲田浄治郎, 川原 元, 飯塚典男, 池本 庸, 大石幸彦. 精索静脈瘤に対する高位結紮術の検討. *慈恵医大誌* 1995; 10: 696-73.
- 18) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, 白川 浩, 波多野孝史, 牧野秀樹, ほか. 進行性腎細胞癌の転移巣に対する手術療法. *日泌会誌* 1995; 86: 1505-13.
- 19) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, 鈴木康之, 白川 浩, 波多野孝史, ほか. 腎細胞癌の腎摘後瘻と孤立性転移を来した7症例の臨床的検討. *日泌会誌* 1995; 86: 1538-42.
- 20) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, 牧野秀樹. 腎細胞癌の原発巣と遠隔転移巣の組織学的悪性度に関する検討. *泌紀* 1995; 41: 959-63.
- 21) Fukuoka M, Kobayashi I, Zhou Y, Ikemoto I, Niimi S, Tanaka A. Mechanism of testicular damage by phthalic acid esters. *Jpn J Environ Health* 1995; 41: 34.
- 22) 清田 浩, 町田豊平, 大石幸彦, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 後藤博一, ほか. 尿路感染症に対する grepafloxacin の基礎的, 臨床的検討. *日化療会誌* 1995; 43: 360-3.
- 23) 清田 浩, 町田豊平, 大石幸彦, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 後藤博一, ほか. 尿路感染症に対する ritipenem acoxil の基礎的, 臨床的検討. *日化療会誌* 1995; 43: 226-9.
- 24) 清田 浩, 町田豊平, 大石幸彦, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 後藤博一, ほか. 尿路感染症に対する balofloxacin の基礎的, 臨床的検討. *日化療会誌* 1995; 43: 294-8.
- 25) 後藤博一, 小野寺昭一, 清田 浩, 鈴木博雄, 川原元, 遠藤勝久, ほか. 尿路感染症に対する pazufloxacin の基礎的・臨床的検討. *日化療会誌* 1995; 43: 324-31.
- 26) Asano K, Sakamoto H, Sasaki H, Ochiya O, Ohishi Y, Machida T, Kakizoe T, et al. Tumorigenicity and gene amplification potentials of cyclin D1-Over-expressing NIH3T3 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 1169-76.
- 27) 斑目 旬, 町田豊平, 小野寺昭一, 清田 浩, 後藤博一, 川原 元, ほか. 尿路感染症に対する cefuprenam の臨床的検討. *日化療会誌* 1995; 43: 326-31.

## II. 総 説

- 1) 小野寺昭一. キノロン系薬剤の使い方—STD. *Convention Insights on Chemotherapy (スタンダード・マッキングタイヤ)* 1995; 10: 14.
- 2) 小野寺昭一, 斑目 旬. 熱のでの尿路感染症. *Clin Infect Chemother* 1995; 3: 6-10.
- 3) 小野寺昭一, 後藤博一. 泌尿器科における病院感染対策の決め手. *Infect Control* 1995; 4: 32-6.
- 4) 小野寺昭一, 川原 元, 五十嵐宏. 尿路におけるコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) の臨床的意義. *日臨微生物誌* 1995; 5: 49-54.
- 5) 池本 庸. 抗ガン剤の精巣への影響—医薬品および化学物質の精巣への影響. *薬の知識* 1995; 46: 269-73.
- 6) 池本 庸, 大石幸彦. 前立腺肥大症—診断法と類似疾患との鑑別—. *Kyo* 1995; 106: 1-8.
- 7) 池本 庸, 町田 豊平. 前立腺肥大症の非観血的療法. *外科治療* 1995; 72: 1-6.
- 8) 鈴木康之. 泌尿器科からみた痴呆による尿失禁. *今月の治療* 1995; 3: 20-1.
- 9) 大石幸彦, 鈴木康之. 特集「尿失禁」小児の尿失禁 (遺尿症). *腎と透析* 1995; 39: 361-4.

- 10) 小野寺昭一, 鈴木康之. 高齢者の排尿障害における  
尿路カテーテル管理. 日医新報 1995; 3716: 135.

### III. 学会発表

- 1) 増田富士男. (特別発表)腎細胞癌の臨床—拡大と縮小—. 第29回多摩泌尿器科医会. 東京. 3月.
- 2) 鈴木康之. 老人保健施設入所者の尿失禁の管理—機能性尿失禁を中心に—. 第5回徳島頻尿・尿失禁研究会. 徳島. 6月.
- 3) 大西哲郎. (シンポジウム)進行腎癌の治療, 手術療法, 転移巣に対する手術療法. 第83回日本泌尿器科学会総会. 千葉. 4月.
- 4) 大西哲郎. (シンポジウム)腎細胞癌の再発に関する臨床病理学的検討. 第4回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会. 群馬. 7月.
- 5) 田代和也. (シンポジウム)内視鏡下治療の現状と将来の展望. 泌尿器科領域の内視鏡下手術. 第112回成医会総会. 東京. 10月.
- 6) 池本 庸. (シンポジウム)男子不妊に対する薬物療法—シンポ“外来における不妊・不育症治療の有用性の評価”—updateな治療指針にむけて—. 第40回日本不妊学会総会. 山形. 10月.
- 7) 大西哲郎. *Ιντεφερον* の腎細胞癌治療効果と主要組織適合抗原. 第38回日本腎臓病総会. 東京. 11月.
- 8) 大石幸彦. 褐色細胞腫の画像診断. 第1回泌尿器画像診断研究会. 東京. 2月.
- 9) 大石幸彦. R1画像による腎形態機能検査. 第4回奈良腎疾患研究会. 奈良. 3月.
- 10) 木戸 晃, 御厨裕治. 回腸導管の血尿に対する導管内視鏡検査の有用性. 第1回埼玉ストーマリハビリテーション勉強会. 浦和. 1月.
- 11) 小野寺昭一, 後藤博一, 五十嵐宏, 大石幸彦. HIV感染者の手術. 第10回STD研究会. 千葉. 4月.
- 12) 小野寺昭一, 岸本幸一, 後藤博一, 梁田周一, 大石幸彦, 星順 隆, ほか. HIV感染者の手術経験. 第502回日本泌尿器科学会東京地方会. 東京. 1月.
- 13) 小野寺昭一, 鈴木博雄, 清田 浩, 後藤博一, 川原元, 五十嵐宏, ほか. 尿路由来 Coagulase—Negative Staphylococcus (CNS) に対するキノロン薬の抗菌活性と *gyrA* 遺伝子の解析. 第43回日本化学療法学会総会. 東京. 6月.
- 14) 田代和也, 中條 洋, 岩室紳也, 岩永伸也, 古田 昭. 重度運動障害者に対する ESWL の経験と問題点. 第83回日本泌尿器科学会総会. 千葉. 4月.
- 15) 仲田浄治郎, 川原 元, 大石幸彦, 小野寺昭一, 白井 尚, 古田 希, ほか. ヒト褐色細胞腫の細胞培養とその電顕像. 第83回日本泌尿器科学会総会. 千葉. 4月.
- 16) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, 白川 浩, 波多野

孝史. 再発症例からみた腎細胞癌の臨床病理学的特徴. 第33回日本癌治療学会. 札幌. 2月.

- 17) Ikemoto I, Shirai T, Ohishi Y, Moriya E (Dep. of Radiol.). The significance of scrotal scintigraphy and magnetic resonance for varicocele. 15th World Congress on Fertility and Sterility. Montpellier. Sept.
- 18) 清田 浩, 上田正山, 武内宏之. マインツ・パウチ II (S状結腸—直腸パウチ) の検討. 第83回日本泌尿器科学会総会. 千葉. 4月.
- 19) 古田 希, 小野寺昭一, 岸本幸一, 吉越富久夫, 梁田周一, 大石幸彦, ほか. 褐色細胞腫における <sup>131</sup>I-MIBG シンチグラムの診断能の評価. 第83回日本泌尿器科学会総会. 千葉. 4月.
- 20) 五十嵐宏, 小野寺昭一, 田代和也, 大西哲郎, 山崎春城, 岸本幸一, ほか. 腎盂尿管腫瘍における尿細胞診の臨床的検討. 第60回日本泌尿器科学会東部総会. 盛岡. 10月.

### IV. 著 書

- 1) 大石幸彦, 後藤博一. 膀胱, 尿道結石 common diseases 200 の治療戦略. *Medicina* (増刊 32). 東京: 医学書院, 1995: 449-512.
- 2) 大石幸彦. 包茎, 亀頭包皮炎. 今日の治療指針 1995. 東京: 医学書院, 1995: 458-9.
- 3) 小野寺昭一. 尿路感染症 1. 下部尿路感染症 (急性膀胱炎) 慢性膀胱炎. 酒井 紀編. *腎臓病学の診断アプローチ*. 東京: 日本腎臓学会, 1995: 189-90.
- 4) 小野寺昭一. Q10. 尿路感染症の治療は? — 頻用される抗菌薬を中心に—. Q31. 慢性複雑性膀胱炎の治療は? 熊澤浄一編. *泌尿器科領域感染症 Q&A*. 東京: 医薬ジャーナル, 1995: 30-34, 76-77.
- 5) 大西哲郎. 腎腫瘍. 稲垣義明, 多賀須幸男, 尾形悦郎編. 今日の治療指針 37. 東京: 医学書院, 1995: 442.

## 眼科学講座

教授：北原 健二	神経眼科，視野，色覚
助教授：河合 一重	神経眼科，眼球運動，視覚誘発電位
講師：谷内 修	硝子体，網膜剝離，眼病理
講師：常岡 寛	白内障，緑内障，眼病理
講師：鎌田 芳夫	神経眼科，生化学
講師：野地 潤	糖尿病網膜症，色覚
講師：大木孝太郎	白内障，硝子体，眼病理
講師：敷島 敬悟	神経眼科，眼病理
講師：溝渕 宗秀	神経眼科，生化学
講師：郡司 久人	網膜剝離，緑内障，遺伝子

### 研究概要

#### I. 視覚生理部門

1. 青錐体系反応をとらえることを目的として、 $100 \text{ cd/mm}^2$  の白色背景野上に青色視標を呈示する blue on yellow perimetry について検討した。一般に本法の検査結果は個人差・年齢差が大きいことが知られている。我々は一回の視野検査における変動である短期変動について検討した。その結果、初回検査においては変動が大きいことが確認された。また、通常のいわゆる white on white perimetry と比較しても変動が大きいことが確認された。

2. 同名半盲患者について、色知覚検査・色認知検査を施行し、大脳性色情報処理障害患者の MRI による病巣解析を行ってきた。同名半盲患者の色知覚検査・色認知検査は 1992 年 8 月から 1995 年 3 月までに 52 例に施行した。また、MRI では T1 前額断で後極より 1.5 mm 幅で 50~90 切片の精密スキャンを 21 例に行った。その結果、大脳性色情報処理障害は本検査によって大脳性色覚異常，色名称障害，色失語，色失認に分類可能であることを確認した。そして、大脳性色覚異常の責任病巣が従来いわれていた紡錘回あるいは舌状回のさらに前方部であると推定した。

3. 後天色覚異常を呈する網脈絡膜変性疾患の錐体系反応の障害特性を解明するために、高輝度白色背景野，430 nm の青色背景野ならびに 700 nm の赤色背景野の分光感度測定を施行し，その結果を比較検討した。さらに分光感度測定の結果と色相混同との関係について検討し，各網脈絡膜疾患の分類を行っている。

#### II. 電気生理部門

1. 各種網脈絡膜変性疾患に対して，ガンツフェルド全視野刺激装置および multi-focal-ERG を用いて得られた測定結果と，Goldmann 視野，Humphrey 視野の検査結果とを比較検討して，その診断や病態解析への有用性を検索した。網膜色素変性，錐体ジストロフィーにおいて，優位な相関が得られた。

2. 硝子体手術前後の multi-focal-ERG を測定し，手術侵襲による網膜機能への影響を検討した。その結果，術後早期は，中心窩周辺の応答密度の著明な低下が認められた。

#### III. 眼球運動部門

器質的後天発症を除いて，眼科で扱う眼振の主なものは先天眼振 (CN)，潜伏眼振 (LN)，顕性潜伏眼振 (MLN)，眼振阻止症候群 (NBS) である。その中で CN と MLN は臨床所見が類似しており，誤った治療が行われている可能性が高い。そこで CN と MLN に視運動性眼振 (OKN) を負荷し，それらの特徴が検出され，鑑別可能となった。OKN 負荷により CN は錯倒現象を示すにもかかわらず，MLN では示さなかった。これより，CN と MLN の治療法が異なることが示唆された。

#### IV. 白内障部門

1. 初心者に対する安全な超音波白内障手術の教育法を確立し，慈恵医大式教育法として広く普及させた。

2. 耳側角膜一面切開による超音波白内障手術を行い，その術後経過を検討し，本切開法の有用性を確認した。

3. 左眼の超音波白内障手術を行う場合，左手で超音波プローブを保持して二手法で核を乳化吸引するという左手フェイコ法を考案した。

4. 白内障術後の角膜内皮細胞の動態および角膜形状の変化を検討し，侵襲が少なく術後乱視を軽減する手術方法を検討した。

#### V. 眼腫瘍，病理，形態部門

1. 眼内悪性腫瘍，特にぶどう膜悪性黒色腫に対して，臨床的ならびに免疫組織化学的に検討している。ultrasound biomicroscopy は最近眼科用に改良された新しい機器で，従来の超音波検査に比べ表層のより詳細な所見を検出できる。本装置を用い，診断が困難である虹彩裏面ならびに毛様体部の腫瘍の検索を行っており，虹彩毛様体嚢腫に毛様体悪性黒色腫を合併した症例においてその有用性が確認され

た。また、脈絡膜悪性黒色腫の摘出眼球において、anti-human melanoma monoclonal antibody (HMB-45) と anti-PCNA monoclonal antibody (PC10) を用い、それらの発現量と病理組織所見との相関を検索し、両者とも紡錘型では発現量が少ないことを証明した。

2. 従来同様、眼窩腫瘍の臨床像ならびに病理組織像の特徴について検討しているが、本年度は眼窩腫瘍摘出術に改良を加えたので、その手術手技、利点について報告した。

3. 昨年度より継続して、神経線維腫症の眼合併症、特に網膜・視神経・眼窩病変の実態調査を実施している。

4. 小児の涙腺腺様嚢胞癌、涙道由来の扁平上皮癌、眼瞼原発の basosquamous cell carcinoma の稀な症例に関してそれらの臨床像、病理組織所見の特徴を報告した。

## VI. 生化学部門

1. 網膜グリア細胞の免疫学的役割を知る目的で、その細胞表面での細胞接着因子 (ICAM-1) および主要組織適合複合体 (Ia) の発現を調べ、サイトカインとの関連について検討した。培養網膜グリア細胞に IFN- $\gamma$ 、IL-1 または TNF $\alpha$  を添加することで細胞表面での ICAM-1 と Ia の発現が 48 時間後を最大として増強されることが確認された。このことからグリア細胞が眼内での免疫反応に関与し増殖性網膜症やぶどう膜炎の疾患の発症と進展に関わっていることが推察された。

2. 昨年に引き続き、先天色覚異常の分子生物学的検索を主として研究している。昨年度より引き続き検索している錐体色素の多型性については赤錐体色素について明確な結果が得られ、心理物理学的にも遺伝子由来する吸光特性の差が存在することが証明された。また今回は先天色覚異常の客観的診断法として、遺伝子型の異常から表現型の異常を予測することによる診断法の開発について検索した。具体的には、従来学校検診等で使用されている石原表により色覚異常が疑われた症例に対し末梢血から採取した DNA を利用し各被験者の赤ならびに緑視物質色素を誘導する遺伝子の特異的に抽出、増幅し遺伝子上の異常を明確にし、表現型である色覚異常の形式と程度との相関について検討した。この結果、色覚異常の有無と異常の形式、すなわち第 1 異常であるか第 2 異常であるかについてはほぼ全例で診断可能であるという結果が得られたものの、程度判定については不完全であり、今後の研究に課題を残す

こととなった。しかしながら、当初の目的である先天色覚異常の客観的診断法としての遺伝子検索は有意義であることが示された。さらに、従来特殊な色覚異常として認識されていた Pigmentfarbenanomalie についてもその遺伝子上の異常が示され、いわゆる一種の多型性がもたらす表現型の異常である可能性が示された。

## VII. 糖尿病部門

1. 本院眼科における糖尿病網膜症の実態調査を行った。とくに Low Vision 症例について検討を加え、視力が 0.1 以下の症例は糖尿病を有する患者の 10% を占めており、その原因として糖尿病黄斑症 (黄斑症) によるものが 34.7% と高率にみられた。

2. 黄斑症に対する治療として格子状網膜光凝固を行った症例で、術後 1 年までの網膜中心部の感度変化について検討し、その結果中心窩感度は凝固前と比べ凝固後 1 年で白色指標で 3.275 dB の改善、青色指標で 0.125 dB のわずかな悪化がみられた。中心 2° 以内の平均感度は、両指標ともに術前後で有意差を認めなかった。中心 2°~10° の平均感度は、凝固後 1 ケ月で両指標とも有意な感度低下が認められたが、凝固後 1 年には白色指標では凝固前近くまでの改善がみられ、青色指標では凝固前の感度まで回復しなかった。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 大野卓治, 吉田正樹, 河合一重. 先天眼振における緩徐相速度分析—視運動性眼振刺激の非対称性—. 日眼会誌 1996; 100: 159-62.
- 2) 坂部功生, 北原健二, 林 承生, アップル DJ. 眼内レンズ挿入後のヒアルロン酸ナトリウム除去法. 臨眼 1995; 49: 1687-90.
- 3) 溝淵宗秀, 北原健二, 河合一重, 敷島敬悟, 大野卓治. 眼筋型重症筋無力症に対するステロイド少量持続投与法. 神経眼科 1995; 12: 309-14.
- 4) 鎌田芳夫, 河合一重, 工藤春彦, 清水直子, 北原健二. 視神経鞘髄膜腫の臨床所見と治療法の検討. 神経眼科 1995; 12: 163-9.
- 5) 鎌田芳夫. 網膜剥離手術手技の工夫. 眼科 1995; 37: 611-2.
- 6) 鎌田芳夫, 仲泊 聡, 野口英郎, 坂部功生, 徳久貴也, 酒井 勉. Alternaria による内因性真菌性眼内炎. 眼科 1995; 37: 697-701.
- 7) 三枝 圭, 敷島敬悟, 河合一重. 再発を繰り返す, 特徴的な病理組織像を呈した下眼瞼原発の Baso-

- squamous Cell Carcinoma の 1 例. 眼紀 1995; 46: 757-60.
- 8) 中村智子. 糖尿病黄斑浮腫に対する格子状網膜光凝固後の中心視野変化—長期経過について—. 眼紀 1995; 46: 592-8.
  - 9) 高橋洋子, 清水直子, 常岡 寛, 北原健二. 瞳孔拡大器を用いた超音波白内障手術後の角膜内皮細胞の変化. 眼紀 1996; 47: 86-91.
  - 10) 大原こずえ, 野地 潤, 北原健二. 東京慈恵会医科大学眼科における糖尿病網膜症—特に low vision 症例の検討—. 眼臨 1995; 89: 1224-7.
  - 11) 谷内 修, 久保朗子, 北原健二. 硝子体手術に対するテノン嚢内麻酔. 眼臨 1995; 89: 961-2.
  - 12) 鎌田芳夫, 中山和彦. 転換性障害と思われる輻湊不全. あたらしい眼科 1995; 12: 697-700.
  - 13) 鎌田芳夫, 大野誠二, 谷内 修, 北原健二. 先天網膜分離症に対する硝子体手術と眼内光凝固. あたらしい眼科 1995; 12: 855-7.
  - 14) 吉田希望, 岡田恵子. 小児の斜視治療の現状. 埼玉県医学会雑誌 1995; 30: 495-7.
  - 15) 吉田希望. 結節性硬化症における網膜過誤腫. 埼玉県小児医療センター医学誌 1995; 12: 23-4.

## II. 総 説

- 1) 北原健二. 最近の眼内レンズ. 埼玉県医学会雑誌 1996; 30: 1168-9.
- 2) 河合一重. 眼振の病態(特集: 眼振)眼科 1996; 38: 155-9.
- 3) 常岡 寛. 超音波白内障手術の現状—初心者への教育—. 眼科 1995; 37: 1375-84.
- 4) 大木孝太郎. 日帰り手術. 眼科 1995; 37: 1403-7.
- 5) 大木孝太郎. 小光学径 PMMA レンズ(小切開手術の評価). 眼科 1995; 37: 347-9.
- 6) 敷島敬悟. 免疫組織化学とは—その基本原理と手技—(特集: 眼と免疫). 眼科 1995; 37: 1199-206.
- 7) 敷島敬悟, 河合一重. 脳腫瘍と眼(特集: 全身疾患と眼). カレントセラピー 1995; 13: 2158-62.
- 8) 松島新吾. モノクローナル抗体と臨床(特集: 眼と免疫). 眼科 1995; 37: 1169-76.
- 9) 高橋現一郎. 緑内障と色視野(色視野からみた緑内障)(特集: 開放隅角緑内障の診断)眼科 1995; 37: 249-55.

## III. 学会発表

- 1) 川越真美, 吉利 尚, 酒井 勉, 溝渕宗秀, 北原健二. 培養網膜グリア細胞における ICAM-1 の発現. 第 99 回日本眼科学会総会. 名古屋. 4 月.
- 2) 山本真喜子, 久保朗子, 大山かおり, 郡司久人, 北原健二. 赤錐体視物質の多型性と分光感度特性. 第 99

回日本眼科学会. 名古屋. 4 月.

- 3) Yamaguchi T, Motulsky A, Deeb S. Expression of the red, green and green-red hybrid pigment genes in the human retina. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual meeting. Florida. May.
- 4) Gunji H, Yamamoto M, Kubo A, Ohyama K, Kitahara K. Spectral sensitivity characteristics for two polymorphic variants of normal red pigment. 13th Symposium of The International Research Group on Colour Vision Deficiencies. Pau. July.
- 5) 敷島敬悟, 河合一重, 北原健二. 経側壁眼窩腫瘍摘出術の一考案. 第 33 回日本神経眼科学会. 東京. 9 月.
- 6) 大野卓治, 田中雄一郎, 西尾佳晃, 敷島敬悟, 河合一重, 北原健二. 眼窩 schwannoma 摘出 6 年後に同部位に cyst を生じた 1 例. 第 33 回日本神経眼科学会. 東京. 9 月.
- 7) 和田 悟, 敷島敬悟, 河合一重, 北原健二. 経過観察中に再発を認めた視神経網膜炎の 1 例. 第 33 回日本神経眼科学会. 東京. 9 月.
- 8) 酒井 勉, 戸田和重, 敷島敬悟, 河合一重. 大脳基底核病変を認めた Meige 症候群の 1 症例. 第 33 回日本神経眼科学会. 東京. 9 月.
- 9) 小林 豊, 敷島敬悟, 谷内 修, 河合一重. 眼窩原発扁平上皮癌の 1 例. 第 61 回日本中部眼科学会. 金沢. 9 月.
- 10) Toda K, Watanabe A, Nakano T, Kitahara K. Spectral characteristics of VEP obtained on monochromatic backgrounds. VIIIth International Orthoptic Congress. Kyoto. Oct.
- 11) 野地 潤, 北原健二, 郡司久人, 工藤春彦. 後囊切除術(PCCC)によるシリコンオイル抜去. 第 34 回網膜硝子体学会. 岡山. 10 月.
- 12) 工藤春彦, 野地 潤, 郡司久人, 溝渕宗秀. 網膜剝離術後の黄斑前膜に対し硝子体手術を施行した 3 症例. 第 34 回網膜硝子体学会. 岡山. 10 月.
- 13) 常岡 寛, 高橋洋子. 左手フェイコの利点と問題点. 第 49 回日本臨床眼科学会. 宇都宮. 11 月.
- 14) 鎌田芳夫, 仲泊 聡, 宮沢喜夫, 酒田昭彦, 原 敏. 眼瞼 Phakomatous choristoma の一例. 第 49 回日本臨床眼科学会総会. 宇都宮. 11 月.
- 15) 大木孝太郎. 実践的超音波乳化吸引手術. 第 49 回日本臨床眼科学会総会. 宇都宮. 11 月.
- 16) 溝渕宗秀, 敷島敬悟, 河合一重, 北原健二. 非特異的な進行性の視野障害を呈した視神経症の 1 例. 第 49 回日本臨床眼科学会総会. 専門別研究会—視神経. 宇都宮. 11 月.
- 17) 林 敏信, 久保朗子, 敷島敬悟, 谷内 修, 北原健

二、超音波生体顕微鏡により診断が可能であった虹彩毛様体嚢腫にぶどう膜悪性黒色腫を合併した1例。第49回日本臨床眼科学会総会。宇都宮。11月。

- 18) 師 敏也, 三枝 圭, 敷島敬悟, 北原健二。虹彩毛様体嚢腫に合併したぶどう膜悪性黒色腫に対する免疫組織化学的検討。第10回国際眼研究会議。日本部会。仙台。12月。
- 19) 常岡 寛, 高橋洋子, 大木孝太郎, 北原健二。慈恵医大式超音波白内障手術の教育法。第19回日本眼科手術学会。岐阜。1月。
- 20) 高橋洋子, 常岡 寛。超音波白内障手術後に高度な角膜内皮細胞減少率を示した症例の検討。第19回日本眼科手術学会。岐阜。1月。

#### IV. 著 書

- 1) 河合一重。眼振のメカニズム。本田孔士編。眼科診療プラクティス17:眼科診療に必要な生理学。東京:文光堂, 1995:234-7。
- 2) 河合一重。経側壁眼窩腫瘍摘出術。中川 喬編。眼科手術書8:眼球・涙器・眼窩・視神経。東京:金原出版, 1996:192-206。
- 3) 野地 潤。夜間視力, グレア。可児一孝編。眼科診療プラクティス18:眼科診療機器とデータの読み方。東京:文光堂, 1995:196-7。
- 4) 野地 潤。緑内障, 白内障, 屈折異常。景山 茂, 田代真一編。疾病の病態と薬物治療。東京:廣川書店, 1996:180-5。
- 5) 大木孝太郎, 麻酔。白井正彦, 坪田一男編。カラーアトラス眼科手術。東京:診断と治療社, 1996:10-4。

#### V. その他

- 1) 北原健二, 敷島敬悟。神経線維腫症に合併する視神経および眼窩内病変の実態調査—第2報—。厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班。平成6年度研究報告書1995;15-7。
- 2) 河合一重。眼振。白井正彦編。眼科診療プラクティス15:眼科救急ガイドブック。東京:文光堂, 1995:135-7。
- 3) 河合一重。眼科主要症候とその病態生理(視力障害, 視野障害, 色覚異常, 夜盲, 眼精疲労, 複視, 飛蚊症・光視症)。小口芳久編。TEXT眼科学。東京:南山堂, 1995:63-78。
- 4) 大木孝太郎。Tenon嚢膜麻酔, 眼球周囲麻酔, 点眼麻酔。戸張幾生編。眼科手術書2 白内障。東京:金原出版, 1995:60-3。
- 5) 三枝 圭, 敷島敬悟, 河合一重。再発を繰り返す, 特徴的な病理組織像を呈した下眼瞼原発のbasosquamous cell carcinomaの1例。日眼紀1995;46:757-60。

## 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: 清水佐和道  | 頭頸部腫瘍の臨床                                 |
| 講師: 山口 展正  | 耳管機能に関する研究                               |
| 講師: 上出 洋介  | 中耳真珠腫上皮の進展機序に関する研究                       |
| 講師: 中島 庸也  | 頭頸部腫瘍領域の感染症及びその化学療法                      |
| 講師: 深見 雅也  | 鼻副鼻腔炎の発症機序ならびに手術的治療についての研究               |
| 講師: 青木 基   | 側頭骨の病理組織学的研究                             |
| 講師: 林 成彦   | 小児副鼻腔炎の病態と治療の研究                          |
| 講師: 足川 哲夫  | 睡眠時無呼吸症候群の病態解明と手術法の研究                    |
| 講師: 島田 士郎  | 頭頸部悪性腫瘍の診断と治療法の研究                        |
| 講師: 矢部 武   | 中耳疾患の病態と手術的治療の研究                         |

### 研究概要

#### I. 耳科領域

中耳真珠腫, 癒着性中耳炎, 鼓室硬化症, 滲出性中耳炎について臨床ならびに基礎的な研究を行っている。とくに真珠腫と癒着性中耳炎における病態(と成因の解析その中でも)と, 上皮増殖と中耳腔の圧調節能に関する基礎研究に焦点をあてている。臨床的には手術所見の解析による病態の解明と, 術式による改善度の比較検討により術後成績の向上や治療法の確立を目指している。基礎的研究では真珠腫上皮の増殖機構について in situ hybridization 法により解析している。Keratinocyte Growth Factor, Keratinocyte Growth Factor Receptor の各 mRNA の局在上皮, 上皮下に同定しその関与を解析している。同時に真珠腫の線維芽細胞の培養系に



おいて KGF の定量を行っている。

また、中耳粘膜のガス産生能について滲出性中耳炎、癒着性中耳炎を中心に研究を行っている。滲出性中耳炎および鼓膜癒着症例に対して微小圧センサーを使用し、中耳腔圧、中耳腔容積を測定し、中耳粘膜の病理組織像、蜂巣の発育度との関係を明らかにした。また経粘膜的なガス交換能を検討するために酸素分圧計による中耳腔の酸素分圧測定も行なっている。

実験的には、家兎を用いての滲出性中耳炎モデルや砂ネズミを用いての鼓膜癒着症を作成し、中耳粘膜の変化、特に中耳粘膜の修復過程について研究をすすめ、中耳圧および酸素分圧についても測定を行なう。

耳管機能検査として硬性内視鏡下動的鼓膜所見、耳管咽頭口などの形態的な面より耳管の病態を追求した。とくに癒着性中耳炎においては耳管狭窄から耳管開放型まで多種多様であり、その原因につき癒着性中耳炎の手術症例、術後の状態を検討している。また耳管開放症の病態につき検討を加え、急速なダイエット、成人病による急激な体重減少が関連し、BMI (Body Mass Index) の低値症例は耳管開放症の要因となることが認められた。耳管開放症のうち反復性中耳炎、滲出性中耳炎の既往症例の有無によりその耳管咽頭口に有意の差が認められた。さらに耳管機能の退行変性につき検討し、高齢者群では青年群に比べ耳管狭窄が多い反面著明な耳管開放型(閉鎖不全)が認められた。

宇宙開発事業団との共同研究は、前年度に引き続き傾斜椅子とランダムドットの視野刺激装置を用いて動揺病の誘発実験を行った。この結果、重力方向の視野刺激よりその方向と直行する視野刺激の方が動揺病を著しく誘発することが明らかになった。またメニエール病に対する抗バゾプレッシン作動薬の効果を検討した。また宇宙開発事業団、航空宇宙技術研究所、岐阜大学などとの共同研究も第4回目を迎え、三鷹の航空宇宙技術研究所にある世界最大級の巨大ハーフドームを用いて宇宙における空間識と自己傾斜感覚の解析や視覚と姿勢制御についての研究を行っている。

## II. 鼻科領域

内視鏡下鼻内手術の方法や器具の改良、副鼻腔嚢胞、副鼻腔真菌症、鼻性髄液漏など種々の疾患に対する応用について検討を重ねている。また術後経過を長期間にわたり内視鏡下に観察することによって、その治癒過程と、術前の症状や経過、術中観察

された病態との関係についての検討を行っている。また副鼻腔炎と下気道疾患との関連についても呼吸中の ND の測定など臨床的な研究を進めている。基礎的な研究としては、ウサギ実験的副鼻腔炎モデルにより、副鼻腔換気の生理的実験、副鼻腔炎の経過、鼻茸形成の要因などについて、組織学的(免疫組織、電顕)な検討を行ない、レクチンを用いた鼻粘膜の複合糖質についての研究を進めている。

アレルギー領域においては、基礎的実験としてマウスの培養肥満細胞の IL-4 産生に及ぼす環境汚染物質の影響を観察した。そしてマウスのスギ花粉抗原特異的な T 細胞株を用い、治療用スギ花粉エキスのアレルギー力価の判定を行ない客観的評価を得た。

臨床的にはスギおよびヒノキ花粉症患者の血清 IgE 抗体の変動を観察し、減感作療法患者で低下することを認め、またスギとヒノキの IgE 抗体は独立していることを確認した。またスギ花粉症患者の末梢リンパ球の増殖能を比較し、減感作療法の客観的な効果判定として有効なことが確認された。HD 減感作療法開始前後の血清グアニグ抗体変動を観察し、治療効果の指標となることが確認された。

## III. 頭頸部腫瘍領域

臨床研究を中心に治療後の残存機能を重視した治療の開発を行っている。比較的早期の喉頭癌や舌癌などではレーザー手術を行い良い結果を得ている。また上咽頭癌では放射線根治照射と補助化学療法で良い成績となったが、放射線外照射による口腔乾燥は厳しいものがあり、これを回避するために放射線治療医との協力のもと内視鏡下手術を応用して内視鏡下に小線源治療を開発した。頭蓋底の手術は前頭蓋底の合併切除を含め拡大手術をしている。

## IV. 音声嚥下機能に関する研究

臨床的研究としては、一側性喉頭麻痺患者に対して、外来での局所麻酔下アテロコラーゲン注入について行なっている。現在まで約7年間に約100症例の注入術を行ってきた。数回注入によりかなり満足した結果を得ている。基礎的研究については、犬を用いた実験において、アテロコラーゲンの経時的变化、再注入における組織への拡散、吸収状態について組織学的に検討した。また新しい手術法の試みとして、両側反回神経麻痺等における披裂軟骨の処置法として、ラリングマイクロ下に輪状甲状間膜切開を行ない、経口的な視野と声門下腔よりの同時観察を行ない、CO<sub>2</sub> レーザーを利用した披裂軟骨摘出

術を考案し症例を重ねている。

## V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

以前よりの、睡眠時の血圧、食道内圧の変動の解析とともに日中を含めた成長ホルモンの動態など、サーカディアンリズムとの関連を検討している。

## VI. 感染症に関する研究

基礎的研究として第2細菌学教室の協力のもとで、白血球の食菌能簡易検査法である食菌プラーク法を応用して頭頸部癌手術後患者の発熱時と解熱時のプラーク像を比較し、白血球の機能について検討している。

臨床的には副鼻腔炎に対する保存療法、特に抗菌剤療法、マクロライド剤少量長期投与、ニューキノロン剤（少量、大量）の投与さらに2剤の混合投与療法につき検討し有効性を得た。

## VII. 顔面神経関係に関する研究

顔面神経麻痺（Bell麻痺）に対してステロイドの大量投与法を行い、改善状態を臨床的に検討している。

## 研究業績

### I. 原著論文

#### 1. 耳科学関係

- 1) 森山 寛. 聴力改善困難な手術—癒着性中耳炎—. *Otol Jpn* 1995; 5: 578-81.
- 2) 青木和博, 三谷幸恵, 辻 富彦, 濱田幸雄, 森山 寛. 小児滲出性中耳炎例における中耳含気腔圧の変化. *耳鼻展望* 1996; 39: 159-67.
- 3) 山口展正. 耳管開放症に関する病態及び疾患. *Otol Jpn* 1995; 5: 199-203.
- 4) 八代利伸, 石井正則, 五十嵐眞, 小林 毅, 金田健作, 小林直樹, ほか. 眼球反対回旋運動の解析—健常人及び前庭機能障害例の検討—. *耳鼻展望* 1996; 39: 56-63.
- 5) 矢部 武, 森山 寛, 上出洋介, 本多芳男. 鼓室硬化症の病態と手術成績. *日耳鼻会報* 1995; 98: 606-12.
- 6) 三谷幸恵, 辻 富彦, 濱田幸雄, 青木和博, 森山 寛. 小児滲出性中耳炎治療後の耳管の線毛排泄能の変化. *耳鼻展望* 1996; 39: 69-76.
- 7) 辻 富彦, 山口展正, 堀内博人, 森山 寛. 検診における成人の耳管機能—青年群を中心とした検討—. *耳鼻展望* 1996; 39: 64-8.
- 8) 小島博己. 中耳真珠腫上皮増殖機序の検討—in situ ハイブリダイゼーション法による増殖因子と受容体の

発現様式について—. *耳鼻展望* 1995; 38: 153-80.

- 9) Kojima H, Mastuhisa A (Fuso Pharmaceutical Industries), Shiwa M, Kamide Y, Ohno T, Moriyama H, et al. Expression of messenger RNA for keratinocyte growth factor in human cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head & Neck Surg* 1996; 122: 157-60.
- 10) 宮野竜太, 中島庸也, 森山 寛. 癒着性中耳炎を伴った上咽頭結核の一症例. *耳鼻展望* 1995; 38: 58-63.
2. 鼻科学関係
- 1) Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, Fukami M. Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis: Post-operative erythromycin therapy. *Rhinology* 1995; 33: 166-70.
- 2) Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, Asai K, Fukami M. Healing process of sinus mucosa after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 1996; 10: 61-6.
- 3) 森山 寛, 浅井和康, 春名真一, 小澤 仁, 菊池康隆. 小児および成人における鼻副鼻腔炎の病態とその治療—内視鏡手術—. *日鼻科会誌* 1996; 34: 334-9.
- 4) Fujimaki H\*, Saneyoshi K, Nohara O, Shiraishi F\*, Imai T (\*Nat. Inst. for Environ. Studies). Intranasal instillation of diesel exhaust particulates and antigen in mice modelated cytokine production in cervical lymph node cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108: 268-73.
- 5) 今井 透, 小澤 仁, 遠藤朝彦. ファクス自動通信による医師向けの花粉症情報伝達の試み. *アレルギーの臨床* 1995; 15: 859-62.
- 6) 江崎史朗, 大西俊郎\*, 橘 敏郎\* (\*聖路加国際病院). スギ花粉症に対する塩酸アゼラスチンの治療効果の検討. *耳鼻展望* 1996; 39: 111-21.
- 7) 遠藤朝彦, 森山 寛, 山口展正, 片山 昇, 関 哲郎, 実吉健策, ほか. 塩酸エピナスチン(アレジオン)のスギ花粉症に対する初期治療効果の臨床的検討—飛散後投与との比較—. *耳鼻展望* 1995; 38: 800-17.
- 8) 深見雅也, Stiern P (Karolinska Institute), 鴻信義, 柳 清, 森山 寛. 鼻茸形成過程における上皮細胞の役割—ウサギ実験的副鼻腔炎における組織学的研究—. *耳鼻展望* 1995; 38: 181-90.
- 9) 深見雅也, 吉川 衛, 鴻信義, 齊藤孝夫, 小島博己, 林 成彦, ほか. 副鼻腔手術後に発症した Toxic shock syndrome の2症例. *耳鼻展望* 1995; 38: 335-42.
- 10) 深見雅也, 柳 清, 浅井和康, 鴻信義, 飯田 誠, 森山 寛. 内視鏡下鼻内手術合併症への対処. *頭頸部外科* 1995; 5: 69-72.
- 11) 菊池康隆, 富谷義徳, 矢部 武, 本多芳男, 太田正

治(太田総合病院), 内田 豊, ほか. 鼻副鼻腔手術後の鎮痛効果を期待して試作したガーゼタンポン(第2報). 耳鼻展望 1996; 39: 77-82.

- 12) 浅井和康, 鴻 信義, 柳 清, 深見雅也, 遠藤朝彦, 森山 寛, ほか. 頸髄損傷患者の鼻腔通気度. 耳鼻展望 1995; 38: 329-34.
- 13) 富谷義徳, 中島庸也, 森山 寛. 内視鏡下鼻内手術施行後の上顎洞内最近の変遷について. 耳鼻展望 1995; 38: 183-8.
- 14) 鴻 信義, 深見雅也, 柳 清, 浅井和康, 森山 寛. 内視鏡下鼻内手術による嗅覚改善の評価. 日耳鼻会報 1995; 98: 642-9.
- 15) 吉田 茂, 山口展正, 森山 寛. 当科における上顎骨・頬骨骨折の整復術症例について. 頭頸部外科 1995; 5: 193-7.
3. その他
- 1) 伊藤裕之, 富田昌夫(神奈川県リハビリテーション病院), 上出洋介, 加藤孝邦. 嚥下障害の保存的治療. 日気管食道会報 1995; 46: 380-6.
- 2) 伊藤裕之, 久保田彰(神奈川県立がんセンター), 森山 寛. 放射線照射による嚥下障害とそのリハビリテーション. 日気管食道会報 1995; 46: 437-43.
- 3) 中島庸也, 富谷義徳, 小島博己, 鴻 信義, 志和成紀, 森山 寛, ほか. 耳鼻咽喉科領域感染症に対する Sparfloxacin(スバラ)の臨床応用効果と組織移行型について. 耳鼻展望 1995; 38: 652-6.
- 4) 松井真人, 宮野竜太, 部坂弘彦, 上出洋介, 森山 寛. ラットの腭腹筋における注入アテロコラーゲンの組織内動態—声帯内アテロコラーゲン注入に関する基礎的研究として—. 日気管食道会報 1996; 47: 9-14.
- 5) 富谷義徳, 千葉伸太郎, 森山 寛, 菊池康隆, 太田正治(太田総合病院). 内頸動脈走行異常 18 症例の臨床的検討および診断における MR-Angiography の有用性について. 日耳鼻会報 1995; 98:1367-72.

## II. 総 説

- 1) 森山 寛. 癒着性中耳炎の病態と治療. 日醫新報 1995; 3703: 30-4.
- 2) 森山 寛. 鼻の日帰り手術. 耳鼻臨床 1995; 88: 980-2.
- 3) 森山 寛. ESS の合併症と安全な手術. 頭頸部外科 1995; 5: 71-3.
- 4) 森山 寛. 癒着性中耳炎の成因と手術的治療. 耳鼻臨床 1996; 89: 147-52.
- 5) 青木和博. 中耳換気チューブの種類と適応. JOHNS 1995; 11: 1813-6.
- 6) 山口展正. ESS による吹き抜け骨折整復術—基本的な手術手技シリーズ—. JOHNS 1996; 12: 129-35.
- 7) 山口展正. 耳管開放症の診断と治療. 日耳鼻専門医

通信 1996; 46: 4-5.

- 8) 山口展正, 辻 富彦, 森山 寛. 癒着性中耳炎と耳管. JOHNS 1996; 12: 129-35.
- 9) 春名真一. 液晶鼻息計—簡便な鼻腔通気検査法. 医学のあゆみ 1995; 174: 270-1.
- 10) Saneyoshi K, Fujimaki H (Nat. Inst. for Environ. Studies). Air pollutants and IgE antibody production. Environ. Sci. 1996; 4: 73-80.

## III. 学会発表

- 1) 森山 寛. (シンポジウム: 小児および成人における鼻副鼻腔炎の病態とその治療) 内視鏡手術. 第 34 回日本鼻科学会. 札幌. 10 月.
- 2) Moriyama H. (Round table : Sinus Surgery) Endoscopic sphenoidectomy. XI Brazilian Congress of Rhinology and Aesthetic Facial Surgery and XIV ISIAN. Salvador. Sept.
- 3) 森山 寛. (シンポジウム) 耳鼻咽喉科手術と合併症. 第 57 回耳鼻咽喉科臨床学会. 東京. 7 月.
- 4) Moriyama H. (Video Workshop: Endoscopic sinus surgery) Endonasal treatment of the sphenoid sinus mucocels with visual disturbance. Joint International Congress on Minimally Invasive Techniques in Neurosurgery and Otolaryngology. Pittsburgh. Jun.
- 5) 青木和博. (教育パネル: 耳鼻咽喉科疾患の変遷と先端診療 第 2 回感染症) 中耳炎—経耳管性の感染と中耳粘膜病変. 第 21 回日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会. 東京. 9 月.
- 6) Ishii M, Kato T, Seki H, Haruna S, Ohtori N, Suemitsu Y, et al. Relationship between onset of aero-otitis media and nasopharyngeal findings. 66th Annual Scientific Meeting of Aerospace Medical Association. Los Angeles. May.
- 7) Yamaguchi N, Tsuji T, Moriyama H. Putulous eustachian tube: The types of pharyngeal orifice and etiology. 6th International Symposium of Recent Advances in Otitis Media. Florida. Jun.
- 8) 今井 透. (シンポジウム: 大気汚染と気道免疫—DEP をめぐって) T 細胞と肥満細胞の IL-4 産生に及ぼす DEP の影響. 第 14 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー大会. 京都. 3 月.
- 9) Haruna S, Sano S, Schachern PA\*, Haruna Y, Paparella MM\* (\*Minnesota Univ.). Cytokeratin patterns in human middle ear and mastoid epithelium. 6th International Symposium on Recent Advances in Otitis Media. Florida. Jun.
- 10) 深見雅也. (パネルディスカッション: 鼻腔手術, micro macro の接点) 内視鏡下鼻内手術. 第 24 回日本

鼻科学会。札幌。10月。

- 11) Ishii M, Kato T, Yabe T, Ohkoshi H\*, Miyazaki H, Ando H\* (\*Tokyo Koseinenkin Hosp.). Relationship between aero-otitis media and function of auditory tube. 67th Annual Scientific Meeting of Aerospace Medical Association. Atlanta. May.
- 12) Imai T, Nohara O, Saito S\*, Taniguchi Y\*, Fujimaki H\* (\*National Institute for Environmental Studies). Functional evaluation of Japanese cedar pollen extract for immunotherapy using major allergen-specific mouse T cell lines. 2nd Asia Pacific Congress of Allergology and Clinical Immunology. Taiwan. Nov.
- 13) 野原 修, 遠藤朝彦, 小野幹夫, 永倉仁史, 片山 昇, 実吉健策, ほか。ヒノキ特異的 IgE 抗体の季節変動と年度差。第 45 回日本アレルギー学会。東京。10 月。[アレルギー1995; 44: 933]
- 14) 田中康広, 志和成紀, 宮崎日出海, 藤原朋樹, 上出洋介, 森山 寛。中耳真珠腫における上皮増殖の免疫組織学的検討—PCNA および TGF- $\alpha$  について—。第 5 回日本耳科学会。東京。10 月。
- 15) 志和成紀, 小島博己, 上出洋介, 森山 寛, 松久明生 (扶桑薬品開発センター)。中耳真珠腫における KGF-receptor mRNA の発現。第 5 回日本耳科学会。東京。10 月。
- 16) 辻 富彦, 山口展正, 森山 寛。鼓膜癒着症の耳管機能。第 96 回日本耳鼻咽喉科学会。東京。5 月。
- 17) 深見雅也。(シンポジウム: 内視鏡下鼻内手術の現況)CT と局所解剖, 内視鏡下鼻内手術の適応。第 96 回日本耳鼻咽喉科学会。東京。5 月。
- 18) 青木和博, 三谷幸恵, 濱田幸雄, 森山 寛。滲出性中耳炎治療後の中耳含気腔粘膜ガス産生能について。第 5 回日本耳科学会。東京。10 月。
- 19) 浅井和康, 飯田 誠, 柳 清, 深見雅也, 森山 寛。内視鏡下鼻内手術の術前病態と予後。第 34 回日本鼻科学会。札幌。10 月
- 20) 小林直樹, 石井正則, 五十嵐真, 森山 寛, 関口千春 (宇宙開発事業団), 添田一弘, ほか。長時間の身体傾斜による眼球反対回旋運動の経時的変化。第 54 回日本平衡神経科学会。大阪。11 月。

#### IV. 著 書

- 1) 足川力雄, 森山 寛, 内田 豊, 山下公一。内視鏡科鼻内手術。東京: 医学書院, 1995.
- 2) 大西俊郎, 小澤 仁, 笠原行喜, 深見雅也, 森山 寛, 山下公一。内視鏡的副鼻腔手術。東京: メディカルビュー, 1995.
- 3) 山口展正。飛行中の耳痛はなぜおこる? 他科医に聞きたいちょっとしたこと: 疾患概念・鑑別編。東京:

ライフメディコム, 1996: 160-3.

#### V. その他

- 1) 森山 寛。Radical cavity problem に対する手術。耳鼻咽喉科診療 Q & A 1995; 22: 136-9.
- 2) 森山 寛。Common disease 200 の治療戦略: 耳鼻咽喉科疾患—副鼻腔炎—。medicina 1995; 32: 635-6.
- 3) 山口展正。気圧変動時に生じる前頭部痛(航空性副鼻腔炎)。日醫新報 1995; 3732: 140-1.
- 4) 森山 寛。癒着性中耳炎の真珠腫進展機序ならびに感音難聴発現に関する研究。平成 6・7 年度文部省科学研究費補助金一般研究 (C) 研究成果報告書, 1995: 1-14.
- 5) 青木和博。慢性中耳炎と乳突蜂巣抑制制度, 中耳粘膜病変度, 含気腔ガス産生度の関係について。平成 6・7 年度文部省科学研究費補助金一般研究 (C) 研究成果報告書, 1995: 1-13.
- 6) 今井 透。肥満細胞の走化性の検討およびその抑制による気道過敏症亢進の予防。平成 5・6・7 年度文部省科学研究費補助金一般研究 (C) 研究成果報告書, 1995: 1-7.

## 麻 醉 科 学 教 室

教 授：天木 嘉清	筋弛緩薬，伝達麻酔
教 授：湯田 康正	ペインクリニック
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：堀口 徹	呼吸循環管理，心臓麻酔
講 師：正木 英二	麻酔と酸素，麻酔機序
講 師：熊谷 雅人	硬膜外麻酔

### 研 究 概 要

#### I. 筋弛緩薬の研究

##### 1) ベクロニウムとプロポホルとの相互作用の研究

パンクロニウムに代わりベクロニウムが臨床に登場しており，静脈麻酔ではプロポホルが登場しつつある。この両者の薬はその活性の消退に血清蛋白が関与している。相互作用の可能性を調べる目的で手術患者を対象にプロポホルを持続投与し，一定の血中濃度を維持した状態でベクロニウムを投与，尺骨神経刺激による拇指内転筋より mechanical twitch responses をモニターし，ベクロニウムの効果発現時間，効果持続時間がプロポホルによってどのような影響を受けるか調べた。短時間作用性のベクロニウムが果たして短時間の特長を出すことができるのか，プロポホル自体に筋弛緩効果はあるのか，パンクロニウム，ベクロニウムとではどちらの薬剤がプロポホルの影響を受けやすいか。幾つかの臨床上重要な疑問点を解明する研究を行なった。

##### 2) 硬膜外ブロックの筋弛緩効果の客観的評価法の研究

硬膜外ブロックによる筋弛緩の程度を測定する客観的方法を surgical retractor を改良して考案した。この方法によって得られるデータと従来の尺骨神経刺激による拇指内転筋の mechanical twitch responses より得られるデータとの関連について，手術患者を対象に両方法を用いて比較検討を行ない，臨床上貴重な情報が得られた。

#### II. 各種吸入麻酔薬および静脈麻酔薬の耐糖能に与える影響

各種吸入麻酔薬及びその深度が耐糖能に与える影響についての静脈内ブドウ糖負荷試験を用いた研究に加え，イソフルランをベースにした各麻酔方法に

おける手術侵襲が加わった場合の耐糖能について検討し，更に低血圧麻酔中の耐糖能についても検討した。

胃切除術におけるイソフルラン単独，硬膜外麻酔併用，麻薬併用の各麻酔方法の耐糖能について調べ，手術侵襲の指標として血中カテコラミンを測定した。結果，イソフルラン単独群は硬膜外麻酔併用群，麻薬併用群に比べ著明に耐糖能が障害された。血中カテコラミン特にノルピネフリンの濃度とよく相関することから，硬膜外麻酔または麻薬で交感神経反応がブロックされると耐糖能がよく保たれることが分かった。更に低血圧麻酔時における耐糖能について検討した。低血圧麻酔薬であるプロスタグランジンは乳房切除術中の耐糖能を著明に障害したが，トリメタファンでは比較的耐糖能が保たれた。これはトリメタファンの神経節遮断作用により吸入麻酔薬の $\alpha$ 刺激作用がブロックされた結果であると考えられた。

静脈麻酔薬では NLA が各種吸入麻酔薬より更に耐糖能を障害することより，ケタミン麻酔，バランス麻酔における耐糖能について検討し NLA と比較した。結果はケタミン麻酔，バランス麻酔とも NLA と有意差はなかった。

#### III. 吸入麻酔薬がラット横隔神経遠心性発射活動に及ぼす影響

呼吸筋群の筋電図およびそれらを支配する神経の遠心性発射活動には吸気相に同期して発射される HFO (high frequency oscillation) に代表されるような活動電位が観察される。全ての麻酔薬にはなんらかの呼吸中枢抑制作用があるが作用機序は明らかにされていない。ラットの横隔神経を対象に各種吸入麻酔薬に於けるその遠心性発射活動の CO<sub>2</sub> 応答パターンおよび dose-response curve を観察することで呼吸中枢抑制パターンを比較検討した。

ラットを用い，吸入麻酔薬（セボフルラン，イソフルラン）で麻酔導入維持し，パンクロニウムにて人工換気する。頸部で両側迷走神経切断後，一侧の横隔神経の末梢を切断し，中枢側を白金双極鈎電極に乗せ神経の発射活動を記録し，CO<sub>2</sub> 応答及び dose-response を観察する。結果，特異的な HFO の波長を観察することはできなかったが，セボフルラン，イソフルラン各麻酔下で CO<sub>2</sub> 応答がありその発射活動は濃度依存性に抑制され，吸気時間の有意な短縮と発射頻度の有意な減少を伴い，発射活動の抑制はイソフルランに有意に強かった。

今後この呼吸中枢抑制パターンの観察を各種麻酔

薬にて行い、作用部位の明らかな麻酔薬との比較により検討を深める予定である。

#### IV. ペインクリニックにおける神経根ブロック療法

神経根ブロックは椎間板ヘルニア、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症等による頸部・腰部の根性痛に対して行われ、その有用性が確かめられた。その後帯状疱疹後神経痛、癌性疼痛などによる根性痛にも適応が拡大され、胸部の神経根ブロックも行われてきた。昨年以來、当科では頸・肩・腕の痛み、凝りに対して積極的に上位頸椎の神経根ブロックを行っている。その原因は、頸椎椎間板ヘルニア、外傷性頸部症候群、頸椎症性神経根症等様々である。頭頂部痛にC1脊髄神経節ブロック、眼深部痛・後頭部痛にC2脊髄神経節ブロック、後頭部・後頸部痛にC3神経根ブロック、肩部痛にC4神経根ブロック、肩甲骨角部・肩甲間部・上腕部痛にC5神経根ブロックを行い良い成績を得ている。神経根ブロックは透視下に行う必要があり、1回のブロックでは1つの神経根の支配領域にしか効果が及ばないが、効果の長短はあるものの1回のブロックで確実に痛みを軽減することができるため臨床的には有効な結果を得ている。

#### V. ラット脳の海馬における神経伝達物質のハロセン麻酔による影響

海馬は記憶（記銘）の形成に関与するといわれている。そこで我々は、麻酔を一種の記憶遮断状態と考え、全身麻酔の作用機序解明する一方法として全身麻酔ハロセン麻酔及び麻酔深度によるラットの海馬での神経伝達物質への影響をマイクロダイアリスを用い測定し検討した。方法は雄性ラットを対象に、ハロセン麻酔下に海馬にマイクロダイアリス用カニューラを挿入、挿入24時間よりリングル液で透析を行い、神経伝達物質を電気化学検出器つき高速液体クロマトグラフィーにて測定した。測定は、空気吸入麻酔前、ハロセン1MAC, 2MACを各々30分間吸入後、30分づつ測定を行った。麻酔ガスは医用ガスアナライザーのマススペクトロメーターにより測定した。また、体温は直腸温が37~38°Cになるように加熱マットにより調節した。神経伝達物質として、ノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニンについて測定した。

海馬での神経伝達物質のうちセロトニンは空気吸入時、ハロセン1MAC, 2MACともに検出限器以下で測定出来なかった。ノルアドレナリンは空気吸入時は一時検出されたが、ハロセン吸入時には全例検

出できなかった。ドーパミンは空気吸入時、ハロセン1MAC, 2MACと麻酔深度に伴い低下し、特に空気吸入時に比べハロセン2MACでは有意の低下がみられた。このドーパミンの結果は、以前我々が報告した線条体でのハロセン麻酔で麻酔深度が深くなるに伴いドーパミンが増加する結果と対照的な結果から、脳の各部位における神経伝達物質が異なるとのRoizeuらの意見を支持した。

#### VI. 新生児ラットの脊髄摘出標本におけるエピネフリンの鎮痛作用

脊髄麻酔の際、エピネフリン添加にて局所麻酔薬の作用時間が延長する。その理由として、血管収縮薬によって局麻薬の吸収が遅れるためだとされていたが、一方エピネフリンは $\alpha 2$ -受容体に直接作用して鎮痛作用を発揮していることが分かってきた。この種の実験はほとんどin vivoで行われ、この場合にも膜下腔内での薬物の吸収と排泄を問題にしなければならない。また動物実験の場合は動物を麻酔しなければならず、その影響も無視できない。新生児ラットの脊髄摘出標本はin vitroの実験系であり、薬物作用部位での試薬濃度を正確に規定できる。そこでこの標本を用いてエピネフリンの作用を検討してみた。生後一週間以内のラットの脊髄をエーテル麻酔下に摘出し、95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>でバブリングされた人工脳脊髄液の灌流バス内に固定する。L3-L5の脊髄前根、及び後根に吸引電極をセットし、後根刺激に対する前根のmonosynaptic reflex, slow ventral root potential (slow VRP)を導出した。monosynaptic reflexは運動に、slow VRPは侵害刺激に対する痛みに関係している。

monosynaptic reflexはエピネフリンによって変化しなかったが、slow VRPはエピネフリンによって容量依存性に抑制され、脊髄レベルで鎮痛作用を有していることが示唆された。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 鳥海和弘, 田中正史, 谷藤泰正, 須藤 訓, 川嶋雅成, 関根達征. 肺水腫による極度低酸素血症に対し、挿管、人工呼吸せずに救命しえた一症例。麻酔と蘇生1995; 31: 23-6.
- 2) 田中正史, 丹羽清久, 鳥海和弘, 谷藤泰正. ベクロニウム長期大量投与による筋弛緩作用の遷延症例。臨床麻酔1995; 19: 661-3.
- 3) Toyota S, Moriyama M, Otake T, Kono J,

Shudou Y, Satake T, et al. Effect of anaesthetic agents on the phagocytic function of human polymorphonuclear leukocytes through analysis with a phagocytic plaque method. *Inflamm Res* 1995; 44: 204-6.

- 4) 田中正史, 葛原憲道, 加賀谷慎, 高木 康, 天木嘉清. 肺胞蛋白質の肺洗浄の麻酔経験—特に洗浄中の循環動態の検討—. *ICU と CCU* 1995; 19: 837-42.
- 5) 田中正史, 谷藤泰正. 難治性気管支瘻に対する大網充填術後の呼吸管理の問題点. *慈大呼吸器疾患研究会誌* 1995; 7: 26.
- 6) 上出正之, 藤原千江子, 葛原憲道, 鳥海和弘. パソコンによる在宅人工呼吸療法患者宅; 病院間データ伝送システムの検討. *厚大病院医誌* 1994; 15: 13-5.
- 7) 田中正史, 加賀谷慎, 谷藤泰正. クロニジン前投薬による褐色細胞腫摘出術のカテコラミンの変動. *臨床麻酔* 1995; 19: 1601-3.
- 8) 佐竹 司, 天木嘉清. 心疾患合併例の術中・術後管理: 整形外科疾患の周術期管理—高齢者の大腿骨頸部骨折の場合—. *ICU と CCU* 1995; 19: 609-16.
- 9) 尾崎雅美, 根津武彦, 三島 仁, 森永誠子, 天木嘉清. ドブタミンの定常状態血漿クリアランス. *臨床麻酔* 1995; 19: 1123-6.
- 10) 田中正史, 加賀谷慎, 谷藤泰正, 影山浩次. 帯状疱疹痛に対しフルビプロフェンアキシチルの静注が奏効した1症例. *ペインクリニック* 1995; 16: 949-50.
- 11) 小山直四, 天木嘉清. HFJV と硬膜外麻酔で管理した両側巨大肺嚢胞症の2症例. *臨床麻酔* 1995; 19: 1035-6.
- 12) 湯田康正. 頭痛に対する耳介側頭神経ブロック. *ペインクリニック* 1995; 16: 719-24.
- 13) 湯田康正. 椎間関節造影・ブロック. *Monthly Book: Orthopaedics* 1995; 8: 57-68.
- 14) 湯田康正, 瀬川泰彦. 経皮的頸椎椎間板摘出術. *Monthly Book: Orthopaedics* 1995; 8: 105-6.
- 15) 湯田康正. 仙腸関節ブロック. *Monthly Book: Orthopaedics* 1995; 8: 151-8.
- 16) 羽尻裕美. C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> 脊髄神経節ブロック・後頭神経ブロック・肋間神経ブロック・大腰筋筋溝ブロック. *Monthly Book: Orthopaedics* 1995; 8: 159-67.
- 17) 小野沢裕史, 鳥海和弘, 田中正史, 谷藤泰正. 術前慢性呼吸不全と見誤った中枢性呼吸不全患者の血液ガス. *日本麻酔薬理学会誌* 1995; 8: 9-10.
- 18) 大竹知子, 鈴木 裕, 加賀谷慎, 小野沢裕史, 羽生信義, 天木嘉清. 日本型在宅医療の問題点. *癌と化学療法* 1995; 22: 318-20.
- 19) Kagaya S. Effects of buprenorphine hydrochloride on ventilatory responses to carbon dioxide and hypoxia in healthy adults. *Jikeikai Med J*

1996; 43: 57-66.

## II. 総 説

- 1) 天木嘉清. 神経筋ブロックモニターの必要性. *麻酔* 1995; 44: s100-5.

## III. 学会発表

- 1) 天木嘉清, 岡本有美子, 倉田 豊, 生田目英樹, Lu Hua. 横隔神経よりの高頻度発射がベクロニウムによるブロックよりの離脱に及ぼす影響. 第42回日本麻酔学会総会. 浜松. 4月.
- 2) 正木英二, 三尾 寧, 高野次郎, 天木嘉清. NO とハロセンの脳グアニレートサイクレスにおける相互作用. 第42回日本麻酔学会総会. 浜松. 4月.
- 3) 鳥海和弘, 田中正史, 安田信彦, 谷藤泰正. 各種吸入麻酔薬及びNLAの耐糖能に与える影響. 第42回日本麻酔学会総会. 浜松. 4月.
- 4) 豊田茂芳, 鹿瀬陽一, 熊谷雅人, 天木嘉清. 筋弛緩薬の心循環系に及ぼす影響 (経食道心エコー法によるパンクロニウムとベクロニウムの検討). 第42回日本麻酔学会総会. 浜松. 4月.
- 5) 田中正史, 鳥海和弘, 安田信彦, 谷藤泰正. イソフルレの耐糖能に与える影響. 第42回日本麻酔学会総会. 浜松. 4月.
- 6) 天木嘉清. (教育講演) 神経筋ブロックモニターの必要性. 第42回日本麻酔学会総会. 浜松. 4月.
- 7) 瀧浪将典, 庄司和広, 丹羽晴久, 安田信彦, 天木嘉清. ラットにおいて, イソフルランおよびセボフルランが横隔神経遠心性発射活動に及ぼす影響. 第42回日本麻酔学会総会. 浜松. 4月.
- 8) 大竹知子, 加賀谷慎, 小野沢裕史, 羽生信義, 鈴木裕, 天木嘉清. 肛門部手術に対する仙骨硬膜外麻酔の有用性について. 第29回ペインクリニック学会総会. 札幌. 7月.
- 9) 羽尻裕美, 湯田康正, 小沢みどり. 他医で顔面痛と診断された頸椎椎間関節症の5症例. 第29回ペインクリニック 学会総会. 札幌. 7月.
- 10) 湯田康正, 羽尻裕美, 小沢みどり. C<sub>3</sub>・C<sub>4</sub>・C<sub>5</sub>神経根ブロック—頸肩痛, 神経根造影, 神経根ブロック—. 第29回ペインクリニック学会総会. 札幌. 7月.
- 11) Amaki Y. (Panel Discussion) Factors affecting spread in epidural anaesthesia. 2nd South Asian Confederation of Anaesthesiologists. Colombo. Sept.
- 12) 近藤一郎, 庄司和弘, 矢部恵子, 丹羽晴久, 瀧波将典, 佐竹 司, ほか. 経尿道的手術における灌流液による電解質の比較検討. 第15回日本臨床麻酔学会総会. 郡山. 10月.
- 13) 羽尻裕美, 湯田康正, 大高道夫. 瘻性斜頸4例に対

する全身麻酔療法。第15回日本臨床麻酔学会総会。郡山。10月。

- 14) 庄司和弘, 高野次郎, 首藤義幸, 浜田篤郎, 天木嘉清。脳脊髄液が多形核白血球活性酸素産生能に及ぼす影響。第15回日本臨床麻酔学会総会。郡山。10月。
- 15) 倉田 豊, 瀧波将典, 正木英二, 天木嘉清, 石井信一。PA sling(血管輪)による換気困難にJet-Ventilationで対処し得た症例。第15回日本臨床麻酔学会総会。郡山。10月。
- 16) 熊谷雅人, 久賀 太, 丹羽晴久, 天木嘉清。ベクロニウムに対するオーストラリア人と日本人の感受性ならびに作用の違い。第15回日本臨床麻酔学会総会。郡山。10月。
- 17) 羽尻裕美, 湯田康正, 西山美鈴。外傷性頭頸部症候群に対する頸椎神経根ブロックの有用性。第43回日本麻酔学会総会。岡山。3月。
- 18) 小山直四, 天木嘉清。新生児ラットの脊髄摘出標本におけるエピネフィリンの鎮痛作用。第43回日本麻酔学会総会。岡山。3月。
- 19) 大竹知子, 加賀谷慎, 小野沢裕史, 天木嘉清, 鈴木裕。気管腫瘍に対するレーザー切除術の麻酔管理。第43回日本麻酔学会総会。岡山。3月。
- 20) Amaki Y, Kuzuta T, Kurata Y, Yabe K. First trial of monitoring muscle relaxation in epidural anesthesia. American Society of Regional Anesthesia 20th Annual Meeting. San Diego, March.

#### IV. 著 書

- 1) 天木嘉清。経静脈局所麻酔法。稲田 豊, 藤田昌雄, 山本 亨編。最新麻酔科学。東京: 克誠堂出版, 1995: 950-5.
- 2) 天木嘉清。気管内挿管。高折益彦, 弓削孟文編。麻酔科ニューマニュアル: 全身麻酔。東京: 金原出版, 1995: 92-104.
- 3) 天木嘉清。高齢者手術時の筋弛緩薬の選び方。花岡一雄編。臨床麻酔のコツと落とし穴。東京: 中山書店, 1996: 168.
- 4) 小山直四。高血圧患者の麻酔管理。日和田邦男, 萩原俊男編。一合併症を伴う一高血圧治療マニュアル。東京: 日本臨床社, 1995: 167-70.
- 5) 谷藤泰正, 生田目英樹。イソフルラン(フォーレン)頻脈に対する処置。花岡一雄編。臨床麻酔のコツと落とし穴。東京: 中山書店, 1996: 40-1.

#### V. その他

- 1) 天木嘉清, 堀川秀夫(山形大), 島田康弘(名大), 高橋成輔(九大), 藤田達士(群馬大)。第42回日本麻酔学会総会を語る。臨床麻酔 1995; 9: 779-97.

## リハビリテーション医学講座

- 教 授: 米本 恭三 リハビリテーション医学一般, 筋の病態生理学, 神経・筋疾患, 腰痛, スポーツ医学
- 助教授: 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: 小林 一成 中枢神経疾患, 神経・筋疾患, 歩行分析

### 研究概要

#### I. 骨格筋の生理学的研究

##### ① 廃用性萎縮について

廃用性の機能障害を予防することは、高齢化社会を迎えた先進国の医療にとって重要な課題となりつつある。廃用モデルとして後肢懸垂法を用いて、摂取蛋白組成やアナボリックステロイド(AS)により廃用性筋萎縮の程度が軽減されるか否かについて検討した。3週間のラット後肢懸垂期間中に異なる蛋白組成の食餌を与え、筋収縮張力の変化を検討したが、蛋白組成による差は認められず、蛋白摂取量を増加することで筋収縮機能の低下を軽減することは難しいと思われた。一方、ASとしてStanozololを皮下注射したラットでは、等尺性筋運動を行わせた群同様に筋萎縮を軽減する効果が観察された。

##### ② 筋血流について

片麻痺患者の大腿四頭筋(外側広筋)筋血流量が、体位によりどのように変化するかについて検討した。10例の片麻痺患者について、安静臥位と30度起立位で筋血流量を半導体レーザー血流計で測定した。健側下肢では臥位と起立位で筋血流量に差は認められなかったが、患側下肢では起立位で筋血流量が増加しており、麻痺側下肢抗重力位では筋交感神経機能の低下による血流の鬱滞が起こる可能性が示唆された。

##### ③ 筋力増強について

高齢者の筋力増強訓練について、基礎研究ならびに臨床研究を行った。基礎的研究としては4ヶ月齢(成熟期)と20ヶ月齢(老齢期)のラットを用いて、後肢懸垂による廃用性筋萎縮ならびに最大筋力の低下の程度と、運動によるそれらの予防効果について比較検討し、老齢期ラットでは廃用性筋萎縮の程度がより著しく、運動による予防効果も成熟期ラットより低いことが判明した。また臨床研究としては、腰



痛体操教室の参加者を壮年群（55才以下）と高齢群（60才以上）に分けて対象として、腹筋力の指標として腹直筋厚を超音波にて測定し、3ヶ月の教室前後での変化を検討したが、高齢群では筋厚は増加するものの、壮年群よりもその程度は小さいことが観察された。以上より、高齢者では筋力増強効果は認められるものの、壮年者に比べて軽度であることが示唆された。

## II. 動作分析に関する研究

電磁場を利用した新しい3次元運動学的歩行分析システムを開発し、その妥当性および再現性を検討した。このシステムは1つの電磁場発生装置と4つの感知器より構成され、それぞれの感知器は電磁場内の位置および回転角度変化を3次元的に測定する。その結果、測定範囲内空間におけるシステム誤差は距離については3cm以内、角度については1.5度以内であり、十分な精度を有していた。また、矢状面のみならず、前額面および冠状面内における関節角度変化の再現性も良好で、今後の運動学的歩行計測法として有用であると考えられた。

近年、下腿義足部に優れた特徴を有するエネルギー蓄積型足部（ESPF）が用いられるようになってきたが、その性能について比較検討される機会は少なく、それぞれの製品の特徴はあまり知られていない。そこで同一下腿切断被験者に種々の足部を装着させて歩行分析を行い、それぞれのESPFの性能を考察した。結果は比較検討した10種類のESPF中、エネルギー効率の観点からはFlex Walk II, SAFE II, HF足部の性能が高かったが、実際の装着感の比較では、効率の良い足部が必ずしも好まれる事はなかった。

## III. 身体活動度の測定

一日の活動量を客観的に評価するために、3次元加速度を感知する体動感知型ペースメーカーのセンサーを用いて、健常人と片麻痺患者の身体活動度を測定した。健常人の課題施行時の心拍数と体動センサーは、平地歩行では高い相関を認めたが、自転車エルゴメーターや階段昇降では相関は低かった。心拍数より求められた活動量はセンサーから求めたものより高い値を示し、精神的緊張や食事などの影響が認められ、身体活動量の評価としては体動センサーの方がより有用であると考えられた。

## IV. 臨床研究

### ① 脳卒中のリハビリテーション

脳卒中の運動麻痺をBrunnstrom stage（Br. stage）により評価し、その推移を急性期より3ヶ月以上観察し、発症早期に運動麻痺の回復予測が可能か検討した。初回評価時Br. stage I群は上肢・手指・下肢ともに回復が悪いが、Br. stage II群は分離運動可能となる例が多かった。年齢による差は、上肢・手指では65歳以下、下肢では60歳以下でそれ以上の年齢群に比して回復は良好であった。また、本来順位尺度であるBr. stageを、運動麻痺の回復しやすさよりそれぞれのstageに重み付けを行い、比率尺度への変換を試みた。

失語症を有する脳損傷患者に、非放射線性キセノン造影CTによる定量的脳血流測定を施行し、この所見と失語症重症度との比較検討を行った。結果は、失語症の重症度は健側の代償機能の程度に影響される可能性が示唆され、また、言語中枢は頭頂皮質下の線維で対側と交通し、代償機能を担っている可能性が推定された。

失語症の治療に関して、全体構造体系に基づく独自のアプローチ法を作り、これを自宅で行うことを目標に、新しいリハビリテーション機器の開発を行った。本機器の特徴は、第一に聴覚、振動覚、視覚、振動触覚、運動・空間感覚、自己受容感覚などの多数の感覚を活用できること、第二に教材に陳述表現を優先したこと、第三に幼稚な訓練を排除し、話す訓練と同時に理解する過程の訓練を進行させたこと、第四に話しことばのプロソディ面を重視したこと、第五に音声の低周波数帯と高周波数帯のみを同時に伝送できるようにし、脳が音を言語音素としてとらえられるようにしたこと、である。

### ② 頭部外傷のリハビリテーション

脳外傷患者の社会的予後は、身体的障害に加え認知記憶能力を含めた高次脳機能に左右される。重症脳外傷患者に対し、神経心理学的側面から知的能力はWAIS-Rにて、記憶能力はWMS-Rにて評価を行い、その予後との関係について検討した。知的能力では、PIQとVIQに有意な乖離（ $PIQ < VIQ$ ）が認められ、知的自立にはPIQで80以上の能力が必要であった。また、視覚性記憶が不良であっても、PIQや注意集中力が良ければ自立が可能なが示唆された。

### ③ 腰痛の運動療法

腰痛に対する腰痛体操の有効性について昨年報告したが、今年度は加齢が腰痛体操の効果に及ぼす影響について検討した。高齢者では腰痛の軽減と上体

起こし回数から推測される腹筋力の向上は壮年者同様認められたが、腹直筋厚の増加は壮年者程著明ではなく、高齢者ではより長期間にわたる訓練の継続が必要である考えられた。

#### ④ 循環機能検査

多結晶型カメラを用いた非観血的左室機能評価法の有用性を検討した。10秒前後の短時間で安静時および運動負荷時の左室機能測定が可能であり、左室造影で求められた左室駆出率とも有意な相関が認められ、今後運動負荷中の心機能の測定にも応用が期待される。

#### ⑤ 上肢切断

能動義手を処方し、十分使えるまで訓練をした片側上肢切断症例の追跡調査をアンケートを通して行った。有効回答率は75%で、能動義手を少しでも使っている人は約6割おり、安易な装飾用義手だけの処方は再考する必要があると考えられた。また、能動義手の使用目的が多かったのは仕事、趣味、家事、外出、着替えて、改善希望項目では通気性の向上、軽量化、外観の改善が多かった。

#### ⑥ 頸髄損傷患者の自律神経機能

頸髄損傷患者の体位と自律神経機能の関係を心拍スペクトル解析および24時間血圧計を利用して検討した。立位、座位、臥位、就寝時の心電図をスペクトル解析し、自律神経の指標となるhigh frequency (HF) 値とlow frequency (LF) 値および変動係数を求めた。HFは健常者と同様に就寝時最も高く、安静時で低下し、立位でさらに低下した。LFは安静時では就寝時に比べ高くなり、健常者と同様のパターンであった。LF/HFは低下する症例が多く、交感神経活動の障害が示唆された。

## 研究業績

### I. 原著論文

#### 1. 骨格筋の生理学的研究

- 1) 山内秀樹, 米本恭三, 廃用性筋萎縮に及ぼす高蛋白食摂取ならびにアナボリックステロイド投与の影響. デサントスポーツ科学 1995; 16: 171-82.
- 2) 山内秀樹, 米本恭三. 後肢懸垂ラットヒラメ筋に対する運動と摂取蛋白レベルの影響. 体力科学 1995; 44: 644.
- 3) 小川芳徳, 米本恭三. マウス尾懸垂における免疫応答の系統差. 体力科学 1995; 44: 794.
- 4) Yamauchi H, Tsuzimoto H, Yonemoto K. Effect of chronic overload by synergist ablation on fiber type and myosin heavy chain isoform transi-

tions in skeletal muscles of growing rat. Jikeikai Med J 1996; 43: 31-9.

- 5) 山内秀樹, 辻本尚弥(中央大), 米本恭三. 慢性的な過負荷に伴う骨格筋の収縮特性, 筋繊維タイプ, ミオシン重鎖アイソフォーム組成の変化. 体力科学 1996; 45: 199-207.
  - 6) 安保雅博, 米本恭三, 宮野佐年, 猪飼哲夫, 小林一成, 福田千晶, ほか. 体位が片麻痺患者の筋血流量に及ぼす影響. リハ医学 1995; 32: 774.
  - 7) 安保雅博. 健康人の大腿四頭筋(外側広筋)における等尺性収縮前後の筋血流量変化. 慈恵医大誌 1996; 111: 1-7.
  - 8) 猪飼哲夫, 吉村茂和\*, 田口孝行\*, 宮代直枝\*(東京都リハ病院), 米本恭三, 福田千晶, ほか. 高齢者に対する筋増強. リハ医学 1996; 33: 91-3.
- #### 2. 動作分析に関する研究
- 1) 小林一成, 米本恭三. 電磁場を利用した新しい運動学的歩行分析方法の開発. リハ医学 1995; 32: 724.
  - 2) Kobayashi K, Ghatan PH, Knutsson E. Apathologic post traumatic gait pattern normalized with an applied weight loading. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1995; 97: S213.
  - 3) 大橋正洋. リハビリテーション医学と動作分析. 総合リハ 1995; 32: 511-6.
  - 4) 大橋正洋, 江原義弘\*, 高橋 茂\*(神奈川総合リハセンター). 足部の選択—いわゆるエネルギー蓄積型足部の性能比較. 総合リハ 1995; 23: 951-7.
- #### 3. 身体活動度の測定
- 1) 富田祐司, 米本恭三, 宮野佐年, 杉本 淳, 安保雅博, 真塩 清, ほか. 体動センサーによる身体活動の測定. リハ医学 1995; 32: 782.
  - 2) 富田祐司, 宮野佐年, 米本恭三, 福田千晶, 安保雅博, 長谷川千恵子, ほか. 体動センサーによる行動記録の評価. リハ医学 1996; 33: 199.
- #### 4. 臨床研究
- 1) 大橋正洋, 渡辺 修. 脳外傷リハビリテーションのシステムに関する検討. リハ医学 1995; 32: 505-7.
  - 2) 稲田晴生, 山崎正子\*, 佐々木 健\*(千葉リハセンター), 吉永勝訓(千葉大). 脳損傷患者治療におけるキセノンCTによる脳血流測定の意義—失語症患者での検討—(第1報). リハ医学 1995; 32: 769.
  - 3) 真塩 清, 宮野佐年, 米本恭三, 福田千晶, 安保雅博, 中根理江, ほか. Brunstrom Stage; 順序尺度から比率尺度への変換の試み. リハ医学 1995; 32: 815.
  - 4) 宮野佐年, 米本恭三, 福田千晶, 安保雅博, 富田祐司, 中根理江, ほか. 脳卒中による運動麻痺の回復予測について. リハ医学 1995; 32: 816.
  - 5) 渡辺 修, 大橋正洋, 米本恭三, 宮野佐年, 杉下守

弘(東京大). 重傷脳外傷患者の知的能力に関する問題点. リハ医学 1995; 32: 943.

- 6) 渡辺 修, 大橋正洋. 若年脳外傷患者3例の経験. リハ医学 1996; 33: 199.
- 7) 渡辺 修, 大橋正洋, 小川 浩\*, 奈良博恵\*(\*神奈川県総合リハセンター), 米本恭三, 宮野佐年, 若年重傷脳外傷患者3例の経験—長期経過よりみられる特徴とその問題. 総合リハ 1996; 24: 257-60.
- 8) Miyano S. Prediction of moter recovery after vascular hemiplegia. Jikeikai Med J 1996; 43: 47-55.
- 9) 米本恭三, 道関京子, 門脇大地, 宮野佐年, 服部一郎\*, 鈴木 晃\*(\*株式会社アニモ). 全体構造体系に基づく失語症リハビリテーション機器の開発. 中枢神経障害の介護・医療機器開発に関する研究平成7年度研究報告書 1996: 11-5.
- 10) 福田千晶, 米本恭三, 猪飼哲夫, 菅原英和. 腰痛の保存療法に関する臨床的研究 (II)—加齢の腰痛体操に及ぼす影響一. リハ医学 1995; 32: 743.
- 11) 菅原英和, 福田千晶, 富田祐司, 鈴木 亨, 猪飼哲夫, 宮野佐年, ほか. 腰痛体操の腹直筋に及ぼす影響. 理学診療 1995; 6: 184-7.
- 12) 福田千晶, 米本恭三, 須藤美佳子(明治生命厚生事業団), 佐藤真治(スパフィットネス研究所). 腰痛の保存療法に関する臨床的研究 (III)—体操療法の効果一. 体力科学 1995; 44: 685.
- 13) 星野寛倫, 今井嘉門(埼玉県立小原循環器センター), 宮野佐年, 米本恭三. 簡便な左室機能測定法(特に運動負荷時における). リハ医学 1995; 32: 794.
- 14) 小林一成, 米本恭三, 大橋正洋, 高橋 茂\*, 森田千晶\*, 岡村昌美\*(\*神奈川県総合リハセンター). 片側上肢切断に対する能動義手 処方結果の検討. 総合リハ 1995; 23: 985-91.
- 15) 菅原英和, 猪飼哲夫, 大熊り, 石川貴史(東京都リハ病院), 米本恭三. 頸髄損傷患者の体位と自律神経. リハ医学 1995; 32: 774.
- 16) 菅原英和, 猪飼哲夫, 大熊り, 鈴木 禎, 石川貴史\*, 高橋 修\*(\*東京都リハ病院), ほか. 頸髄損傷者の自律神経機能. リハ医学 1996; 33: 198.

## II. 総 説

- 1) 福田千晶, 米本恭三, 菅原英和. 腰痛の理学療法と生活指導. リウマチ科 1995; 13: 292-302.
- 2) 大橋正洋, 渡辺 修, 根本明宜\*, 佐々木和義\*(\*神奈川県総合リハセンター) 記憶障害—core amnesia の評価一. リハ医学 1995; 32: 298-300.
- 3) 宮野佐年. 運動負荷リスク. リハ医学 1995; 32: 301-6.
- 4) 安保雅博, 宮野佐年. 救急管理体制. 臨床リハ

1995; 4: 1011-5.

- 5) 渡辺 修. 前頭葉症状のみかた. 臨床リハ 1995; 4: 1042-5.
- 6) 宮野佐年. 老年者の心疾患のリハビリ. Gerontology New Horizon 1995; 8: 39-45.
- 7) 真塩 清. 腰椎分離すべり症の最新治療の現況. 難病と在宅ケア 1996; 1: 28-31.
- 8) 米本恭三. 整形外科医にとって重要な筋・神経疾患とは. Monthly Book: Orthopaedics 1996; 9: 1-5.
- 9) 猪飼哲夫. 筋・神経疾患のリハビリテーション. Monthly Book: Orthopaedics 1996; 9: 99-104.
- 10) 鈴木 亨, 米本恭三. 対麻痺の機能障害と歩行能力. 脊椎脊髄ジャーナル 1996; 9: 199-204.

## III. 学会発表

- 1) 小林一成, 米本恭三, Gransberg L, Knutsson E. 電磁場を利用した新しい運動学的歩行分析方法の開発. 第32回日本リハビリテーション医学会学術集会. 愛知. 6月.
- 2) 安保雅博, 米本恭三, 宮野佐年, 猪飼哲夫, 小林一成, 福田千晶, ほか. 体位が片麻痺患者の筋血流量に及ぼす影響. 第32回日本リハビリテーション医学会学術集会. 愛知. 6月.
- 3) 菅原英和, 猪飼哲夫, 鈴木 亨, 高橋 修(東京都リハ病院), 米本恭三. 頸髄損傷患者の体位と自律神経機能. 第32回日本リハビリテーション医学会学術集会. 愛知. 6月.
- 4) 鈴木 亨, 才藤栄一\*, 園田 茂\*, 小宮山千冬(慶応大), 徳永敬助\*, 菅野貴子\*(\*東京都リハ病勢), ほか. 新しい骨盤帯長下肢装具 Walk about の使用経験. 第32回日本リハビリテーション医学会学術集会. 愛知. 6月.
- 5) 猪飼哲夫. (シンポジウム) 高齢者に対する筋力増強. 第32回日本リハビリテーション医学会学術集会. 愛知. 6月.
- 6) 星野寛倫, 今井嘉門\*, 浅川喜裕\*, 芝田貴裕\*, 丸岡弘\*, 北野桂介\*(\*埼玉県立小原循環器病センター), ほか. 簡単な左心機能測定法. 第32回日本リハビリテーション医学会学術集会. 愛知. 6月.
- 7) 福田千晶, 米本恭三, 猪飼啓夫, 菅原英和. 腰痛の保存療法に関する臨床的研究 II. 第32回日本リハビリテーション医学会学術集会. 愛知. 6月.
- 8) 富田祐司, 米本恭三, 宮野佐年, 杉本 淳, 安保雅博, 真塩 清, ほか. 体動センサーによる身体活動の測定. 第32回日本リハビリテーション医学会学術集会. 愛知. 6月.
- 9) 真塩 清, 米本恭三, 宮野佐年, 福田千晶, 安保雅博, 富田祐司, ほか. Br. stage; 順序尺度から比率尺度への変換の試み. 第32回日本リハビリテーション医

学会学術集会。愛知。6月。

- 10) 宮野佐年, 米本恭三, 福田千晶, 安保雅博, 富田祐司, 中根理江, ほか。脳卒中による運動麻痺の回復予測について。第32回日本リハビリテーション医学会学術集会。愛知。6月。
- 11) 大橋正洋。(パネルディスカッション)脳外傷リハビリテーションのシステムに関する検討。第32回日本リハビリテーション医学会学術集会。愛知。6月。
- 12) 渡辺 修, 大橋正洋, 米本恭三, 宮野佐年, 杉下守弘(東京大)。重傷脳外傷患者の知的能力に関する問題点。第32回日本リハビリテーション医学会学術集会。愛知。6月。
- 13) 渡辺 修, 安保雅博, 富田祐司, 長谷川千恵子, 高田耕太郎, 真塩 清, ほか。重度脳外傷患者に対する知的能力評価-WAIS-Rにおける下位項目の検討一。第82回関東地方リハビリテーション医学懇話会。東京。9月。
- 14) 福田千晶, 米本恭三, 須藤美佳子(明治生命厚生事業団), 佐藤真治(スパフィットネス研究所)。腰痛の保存療法に関する臨床的研究(III)一体操療法の効果一。第50回日本体力医学会大会。福島。9月。
- 15) 米本恭三。早期リハと廃用症候群一その臨床と基礎的研究一。第112回成医会総会。東京。10月。
- 16) Kobayashi K, Ghatan PH, Knutsson E. A Pathologic post traumatic gait pattern normalized with an applied weight loading. The Tenth International Congress of MEG and Clinical Neurophysiology. Kyoto. Oct.
- 17) 武原 格, 米本恭三, 宮野佐年, 小林一成, 福田千晶, 安保雅博, ほか。前頭葉機能障害が残存していた頭蓋骨早期癒合症の一例。第83回関東地方リハビリテーション医学懇話会。東京。12月。
- 18) 猪飼哲夫, 菅原英和, 大熊るり, 鈴木 禎, 高橋 修(東京都リハ病院), 米本恭三。振動刺激による脳卒中患者のMEPの促進現象。第83回関東地方リハビリテーション医学懇話会。東京。12月。
- 19) 米本恭三, 山内秀樹, 福田千晶, 安保雅博, 植松海雲。高齢期における廃用性収縮筋の機能回復に及ぼす運動の効果。厚生省長寿科学総合研究第三分野リハビリテーション平成7年度研究報告会。愛知。2月。
- 20) 河井宏之, 米本恭三, 宮野佐年, 小林一成, 長谷川千恵子, 安保雅博, ほか。多発性脳梗塞に正常圧水頭症の合併が疑われた一例。第84回関東地方リハビリテーション医学懇話会。東京。2月。

#### IV. 著 書

- 1) 米本恭三。腰痛体操 Therapeutic exercise for low back pain. 今日の治療指針1996年度版。東京: 医学書院, 1995: 97-8。

- 2) 福田千晶, 米本恭三。車椅子, 杖の種類と処方。小野沢敏信, 寺山和雄, 渡辺 良編。整形外科外来診療。東京: 南江堂, 1995: 641-9。
- 3) 浅野次義, 米本恭三。水泳におけるエネルギーの出入。中野昭一, 竹宮 隆編。運動とエネルギーの科学。東京。杏林書院, 1996: 269-82。

#### V. その他

- 1) 大橋正洋, 渡辺 修, 伊藤裕之(神奈川県総合リハセンター), 米本恭三。嚥下障害に対し喉頭摘出を余儀なくされた脳橋部出血の1例。リハ医学 1996; 33: 130-1。
- 2) 富田祐司, 米本恭三, 宮野佐年, 福田千晶, 安保雅博, 真塩 清, ほか。CABG後脳梗塞をきたしリハビリテーションに難渋した1例。リハ医学 1996; 33: 132。
- 3) 渡辺 修, 大橋正洋。低酸素脳症後の企図性運動障害に対するバルプロ酸の効果。リハ医学 1996; 33: 132。
- 4) 山本雅司, 安保雅博, 大橋正洋, 伊藤裕之\*, 佐野雄太\*(\*神奈川県総合リハセンター)。長期間にわたる愁訴が機能訓練で改善した両側前庭機能障害の1例。総合リハ 1996; 24: 57-61。
- 5) 大橋正洋, 船越政範, 伊藤裕之\*, 小野田英也\*, 堀田 守\*, 佐々木和義\*(\*神奈川県総合リハセンター), ほか。重度嚥下障害に対し喉頭摘出を行わない家庭復帰が可能となった橋出血の1例。神奈川リハセンター紀 1996; 22: 49-52。

## 内 視 鏡 科

教 授：鈴木 博昭	消化器内視鏡治療学，レーザー医学，腹腔鏡下手術
講 師：大政 良二	食道・胃静脈瘤硬化療法，大腸内視鏡
講 師：増田 勝紀	消化管癌の内視鏡治療，気管支鏡
講 師：藤崎 順子	超音波内視鏡

### 研 究 概 要

#### I. 内視鏡診断学に関する研究

##### 1. 消化器疾患の内視鏡診断

内視鏡診断は治療方針，手術適応の有無を決定するために重要な情報を提供する。内視鏡診断の主な目的はまず良・悪性疾患の鑑別と質的診断である。悪性疾患の場合には，生検，色素内視鏡，電子内視鏡，超音波内視鏡などを駆使して，組織型，病変の範囲，深達度，リンパ節転移の有無等を診断する。電子内視鏡を活用して，微小の早期胃癌や早期大腸癌および食道上皮癌の発見に取り組んでいる。

超音波内視鏡では，粘膜下腫瘍，癌の深達度，スキルス胃癌などの画像を検討している。胆膵疾患に対しては，ERCP，超音波内視鏡，経十二指腸胆管鏡，膵管鏡を行っている。

食道胃静脈瘤に対しては超音波内視鏡カラードブラー法を用いて治療法の選択，治療効果の判定の基準を検討している。

ヘリコバクター・ピロリについても，診断法と除菌治療を検討している。

##### 2. 呼吸器疾患の内視鏡診断

近年増加の傾向にある肺癌に対して，気管支鏡および内視鏡下生検を行っている。とくに X 線や CT 検査では発見しにくい早期気管支癌や肺癌の発見に努めている。

#### II. 内視鏡治療学に関する研究

##### 1. 消化管出血に対する内視鏡的止血法

上部消化管出血は消化性潰瘍出血が最も多いが，近年 AGML や再発癌からの大量出血等の重篤な全身疾患を背景にもつ症例が増加している。いかなる病態の出血にも対処できるように薬剤散布法，薬剤局注法，高周波凝固法，レーザー法，ヒートプローブ法，クリップ法，内視鏡的結紮術等の各種内視鏡的止血法に習熟するように教育している。継続的な止血効果を得るための工夫として経過観察と追加治

療をどのように行うべきかを検討している。

##### 2. 食道胃静脈瘤に対する内視鏡的治療

食道胃静脈瘤出血は大量出血が多く，肝硬変などの重篤な肝障害を背景としているので手術不適応例も多く，緊急手術の成績は芳しくない。我々はその対策として，エトキシスクレロール（硬化剤）を用いた緊急硬化療法を行い良好な止血成績を挙げている。さらに止血防止と静脈瘤の治療を目的として，定期的，予防的な食道静脈瘤内視鏡的硬化療法（EIS）を行い満足すべき治療効果を挙げている。胃静脈瘤からの大量出血に対しては，救命のためヒストアクリルを用いた硬化療法を行っている。最近では内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）を積極的に導入し，その治療効果を検討している。

##### 3. 消化管腫瘍に対する内視鏡的治療

早期胃癌の内視鏡治療は，外科手術と同等の根治性が得られる場合という条件下で行っている。ただし，重症の合併症や手術拒否などで手術不能とされた場合は早期胃癌のみならず進行胃癌や食道癌に対しても内視鏡的レーザー治療（Nd：YAG，Diode）を行っている。小粘膜癌に対しては内視鏡的粘膜切除法（EMR）を行い，その治療効果を検討している。

大腸ポリープに対しては内視鏡的ポリペクトミーを行っている。平坦あるいは陥凹型早期大腸癌に対しても EMR 法で治療し，切除標本の病理組織像をみて次の治療方針を決定している。

##### 4. 消化管狭窄に対する内視鏡的治療

消化管の狭窄は，ほとんどが手術不能あるいは再発の癌による癌性狭窄と術後の癒痕狭窄である。食道癌性狭窄に対してはレーザー，バルーン，ブジーで拡張し最終的には食道プロステーゼ（人工食道）を挿入することが多い。最近では形状記憶合金製のステント（expandable metallic stent）を多用している。癒痕狭窄に対して内視鏡下のバルーンやブジーを用いた狭窄拡張術によって著効を得ている。内視鏡的胃瘻造設術（PEG）については緩和医療の一環としてその役割を検討している。

##### 5. 胆道系疾患に対する内視鏡的治療

胆道系における内視鏡的治療の主な対象は閉塞性黄疸あるいは結石である。結石に対しては，EST（内視鏡的乳頭括約筋切開術），バスケット排石あるいは碎石による治療を行っている。手術不能の胆管癌による黄疸に対しては ENBD や ERBD（内視鏡的胆道ドレナージ）及び，PTCD，PTGBD などで対処し，継続的な効果を期待してステント（プロステーゼ）を挿入している。

## 6. 癌性気道閉塞に対する気管支鏡的治療

主気管、気管支に浸潤したがんのために呼吸困難をきたした症例に対して救急救命的なレーザー治療を行い、良好な治療成績を挙げている。

## 7. まとめ

内視鏡的な癌治療は現状では、あくまで局所的な治療であるために、根治を目的とする場合は、手術可能例においてはその適応は小さな高分化型の粘膜癌などに限られている。しかし、今後は高齢化社会とともに手術不適応例が増加すると思われる。末期癌例に対する内視鏡的癌性狭窄解除術、内視鏡的胃瘻造設術は緩和医療の一環として臨床上極めて有用な治療手段である。患者側が治療法を選択するという最近の傾向を考えると、内視鏡的治療の適応はますます拡大されていくものと考えている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 藤川 亨, 増田勝紀, 大政良二, 秋庭宏紀, 宮本兼吾, 鈴木博昭, ほか. 食道静脈瘤硬化療法法の経過中に生じた直腸静脈瘤出血の2例. *Gastroenterol Endosc* 1995; 36: 51-7.
- 2) 河原秀次郎, 稲垣芳則, 関根千秋, 青木照明, 増田勝紀, 鈴木博昭, ほか. 空腸静脈瘤破裂による空腸部分切除後吻合部狭窄に有効であった内視鏡的拡張術の1例. *外科診療* 1995; 5: 607-10.
- 3) 石井義緑, 橋本雄幸, 藤田哲二, 武山 浩, 田部昭博, 小川 市, ほか. 著明な総胆管拡張を呈した粘液産生性肝内胆管癌の1切除例. *日消外会誌* 1995; 28: 2285-9.
- 4) 奥脇秀一郎. 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術に関する実験的ならびに臨床的研究—その安全性, 確実性を求めて—. *慈恵医大誌* 1995; 110: 561-76.
- 5) 藤崎順子, 下田忠和, 池上雅博, 鈴木博昭. 早期胃癌粘膜下層浸潤の浸潤程度からみたリンパ節転移と尿管浸襲の検討. *Gastroenterol Endosc* 1995; 37: 947-953.

### II. 総 説

- 1) 大政良二, 山本 学, 鈴木博昭. 食道静脈瘤—EISか, EVLか. *Medicina* 1996; 3: 520-2.
- 2) 鈴木博昭. 消化器癌に対する内視鏡治療はどこまで進んだか. *消化器癌* 1995; 6: 449-53.
- 3) 鈴木博昭. 内視鏡によるがんの治療. *からだの科学* 1996; 187: 32-5.
- 4) 大政良二, 鈴木博昭. 大腸ポリペクトミーにおける偶発症とその防止対策. *総合臨床* 1995; 2: 401-2.

- 5) 鈴木博昭. 上部消化管癌に対する根治的および姑息的の内視鏡治療. *Tama Symposium J Gastroenterol* 1995; 1: 7-10.
- 6) 大政良二. 胃ポリープ. *Medicina* 1995; 12: 130-2.
- 7) 山本 学, 鈴木博昭. 内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL). *内科* 1995; 2: 214-7.
- 8) 蜂谷公敏, 秋庭宏紀, 大政良二, 鈴木博昭. 緊急内視鏡検査. *外科治療* 1995; 5: 993-6.
- 9) 山本 学, 鈴木博昭. 内視鏡的胃瘻造設術. *臨床外科* 1995; 11: 291-5.
- 10) 鈴木博昭, 千葉井基泰, 山本 学, 日野昌力. 内視鏡的食道静脈瘤治療の現況 内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL). *日外会誌* 1995; 1: 49-53.

### III. 学会発表

- 1) 大政良二. 消化管出血の内視鏡的治療. 第112回成医会総会. 東京. 10月.
- 2) 増田勝紀, 奥脇秀一郎, 鈴木博昭. 食道癌性狭窄に対する新しいステント (ウルトラフレックス) の検討. 第47回日本消化器外科学会. 大阪. 2月.
- 3) 大政良二, 千葉井基泰, 鈴木博昭. 安全で苦痛のない消化管内視鏡検査の工夫—意識下鎮静法の導入とモニタリングの有用性について—. 第60回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京. 6月.
- 4) 千葉井基泰, 山本 学, 日野昌力, 後藤田卓志, 奥脇秀一郎, 蜂谷公敏, ほか. 食道胃静脈瘤急性出血に対する内視鏡的静脈瘤結紮術. 第50回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9月.
- 5) 千葉井基泰. 超音波内視鏡—その新たな展開—カラードップラー法と穿刺法の臨床応用を探る. 第50回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9月.
- 6) 千葉井基泰, 山本 学, 奥脇秀一郎, 日野昌力, 藤崎順子, 鈴木博昭. 直接穿刺式把持鉗子を用いた内視鏡的胃粘膜切除術 (DP-EMR) の開発. 第8回日本内視鏡外科学会. 佐賀. 11月.
- 7) 増田勝紀, 奥脇秀一郎, 鈴木博昭. 末期癌イレウスに対する内視鏡的胃瘻造設術の有用性. 第25回日本腹部消化器外科学会. 福井. 7月.
- 8) 増田勝紀. サテライトシンポジウム高画質電子内視鏡: 早期胃癌の診断と治療における高画質電子内視鏡の臨床的意義. 第50回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9月.
- 9) 鈴木 裕, 羽生信義, 恩田啓二, 中里雄一, 増田勝紀, 青木照明. 住宅経腸栄養療法における経皮内視鏡的胃瘻造設術の有用性. 第50回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9月.
- 10) 戸島恭一郎, 浅川 博, 駒場正夫, 鳥居 明, 増田勝紀, 鈴木博昭, ほか. IIc型早期胃癌の内視鏡的切除

術後に生じた過形成性ポリープの一例. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.

- 11) 石井義縁, 佐伯知行, 日野昌力, 後藤田卓志, 奥脇秀一郎, 秋庭宏紀, ほか. 胆嚢・総胆管結石症に対する開腹手術例と EST 併用腹腔鏡下手術例との比較検討. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.
- 12) 日野昌力, 千葉井基泰, 増田勝紀, 大政良二, 秋庭宏紀, 藤崎順子, ほか. 食道静脈瘤治療におけるニューモ・アクティベート EVL デバイスの有用性について. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.
- 13) 一之瀬方紀子, 千葉井基泰, 増田勝紀, 大政良二, 秋庭宏紀, 藤崎順子, ほか. 食道静脈瘤硬化療法における内視鏡的超音波カラードップラー法の有用性. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.
- 14) 小野雅史, 羽生信義, 鈴木 裕, 中里雄一, 増田勝紀, 青木照明, ほか. 内痔核に対する内視鏡的硬化療法—Social benefit—の観点から. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.
- 15) 奥脇秀一郎, 千葉井基泰, 増田勝紀, 藤崎順子, 鈴木博昭. 結紮術を応用した内視鏡的粘膜切除術(EMR-L)に関する実験的研究—安全, 確実性を求めて. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.
- 16) 後藤田卓志, 日野昌力, 奥脇秀一郎, 千葉井基泰, 増田勝紀, 鈴木博昭. 癌性食道狭窄に食道ステント, PEG の併用が奉効した 1 例. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.
- 17) 増田勝紀. 消化管癌, 気管支癌の根治的, 姑息的の内視鏡治療. 第 112 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 18) 増田勝紀, 奥脇秀一郎, 千葉井基泰, 秋庭宏紀, 荒川広志, 日野昌力, ほか. 食道癌性狭窄に対する新しいステント(ウルトラフレックス)の応用. 第 8 回日本消化器内視鏡外科学会. 佐賀. 11 月.
- 19) 徳島秀次, 磯田和雄, 大政良二, 増田勝紀, 秋庭宏紀, 藤崎順子, ほか. 透析患者の胃, 十二指腸における *Helicobacter pylori* の役割. 成医会総会. 東京. 10 月.
- 20) 藤崎順子, 増田勝紀. 細径プローブによる早期胃癌粘膜下浸潤と鑑別可能な良性変化の検討. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.

## 柏病院総合内科

教授: 渡邊禮次郎	神経内科学
教授: 斉藤 篤	感染症学
教授: 川村 忠夫	消化器病学
助教授: 木村 靖夫	腎臓病学
助教授: 藤瀬 清隆	消化器病学
助教授: 阪本 要一	糖尿病学
講師: 金江 清	循環器病学
講師: 片山 俊夫	血液病学
講師: 矢野 平一	呼吸器病学
講師: 中林 治夫	神経内科学

## 研究概要

### I. 神経疾患

1. 脳血管障害に関する研究: MRI 上にみられる Periventricular high intensity area (PVH) および白質 T2 点状高信号 (HS) の臨床的意義につき検討し, 健常者における出現頻度と加齢の関係および無症候性梗塞の頻度を明らかにした。また, 慢性腎不全患者における PVH と HS の進展形式の報告や脳血管障害との関連について検討を行っている。

2. 神経変性疾患の画像診断的研究: 脊髄小脳変性症, パーキンソン病と, MRI, SPECT の変化の関連につき検討を行った。特に脊髄小脳変性症における機能と SPECT 画像との関連につき解析中である。

3. ミオパチーに関する研究: 各種疾患に伴う骨格筋の変化を筋生検, 筋電図などにより検討を行い報告した。

### II. 感染症

1. Compromised host と感染: 造血管悪性腫瘍においては感染症を合併する頻度が高い。今回は特に緑膿菌敗血症を対象に, その発症予防効果について ciprofloxacin と polyxin B+kanamycin との比較検討を行った。予防効果は ciprofloxacin 群において優れ, 原因は両群間での呼吸性の良否に起因すると考えられた。

2. 新抗菌薬の開発検討: 新しく登場したベネム系抗菌薬 ritipenem acoxil の呼吸器感染症に対する有効性, 安全性ならびに有用性を多施設二重盲検群間試験により検討した。その結果, 本薬は対照薬の cefotiam hexetil に劣らず肺炎および慢性下気道感染症に対して有用性が期待できる抗菌薬であることが示唆された。

### III. 消化管疾患

1. Helicobacter pylori (Hp)の診断法として、血清抗 Hp 抗体, rapid urease test, 生検粘膜組織染色, <sup>13</sup>C-urea breath test (UBT), 血清ペプシノーゲン I, II 測定を行い、胃十二指腸潰瘍との関連性の検討から次の結果を得た。(1) 除菌療法により、難治性潰瘍も含め潰瘍の治癒率、非再発率は極めて良好である。(2) 除菌後、抗 Hp 抗体の消失には約9ヶ月を要し、3ヶ月後でも抗体価が2+以上の症例は再発の可能性が高い。(3) 除菌後のシドニー分類に基づいた粘膜炎症性組織所見と上記各診断法を対比させ、それらの有用性を検討中である。

2. 独自に確立したウサギ粘膜上反細胞の培養法をヒト胃粘膜に応用し、種々の増殖および傷害因子による細胞傷害と、潰瘍修復機序を解明しつつある。

3. 胃十二指腸潰瘍患者の血清および生検組織中の h-HGF を測定して、その意義を検討している。

4. 食事調査法として頻度の高いカメラ法を考案し、大腸腺腫患者で、繊維、脂肪、ナイアシン、カロチンなど22種の栄養素が有意な関連性を持つことを明らかにした。

5. 肝硬変患者の食道静脈瘤に積極的に内視鏡結紮術および硬化療法を行い、予後調査を行っている。

### IV. 腎臓病

1. 慢性透析治療に関する研究: CAPD 患者の導入5年目以後の治療継続困難例に対してHDを併用する治療法を推奨し、当院が中心となり全国レベルの研究会を組織した。

2. 新しい腹膜機能検査法の検討: CAPD 患者の腹膜機能検査としてグルタミン、グルタミン酸、リジンの荷電の差を利用し新しい腹膜機能検査としての charge selectivity index を確立した。

### V. 肝疾患

1. A型急性肝炎症例の臨床像の比較で年度により遷延化例、重症化例など病型に特徴がみられた。一方、トランスアミナーゼのピークから14日目まで血中にウイルスが認められ、ウイルス量とトランスアミナーゼ値との関連がみられたが、ウイルス量と病型との相関は得られなかった。

2. B型肝炎ウイルス (HBV) キャリアーに血液悪性疾患が合併し、その合併症の治療により肝炎の劇症化をきたした症例において、また、B型急性肝炎症例中、劇症化、および劇症に近い重症化症例においても、HBVのプレコア変異株の関与が示唆された。

3. 医療従事者にみられる針刺傷事故は、C型肝炎ウイルス (HCV) の感染経路の1つであることが明らかとなったが、事故による肝炎の発症率、従事者の中で医師、看護婦らのHCV抗体保有率は高くなく、HCVの感染力は弱いことが推測された。

### VI. 糖尿病

1. インスリン依存型糖尿病の成因に関する研究: インスリン依存型糖尿病に高率に見いだされる自己抗体の一つである抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体の意義について検討した。

2.  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤のインスリン非依存型糖尿病に対する有用性を検討した。

3. Body composition に関する研究: 生体インピーダンス法により体組成(体脂肪量、除脂肪量)の測定系を確立し、性、年齢別あるいは人種間の比較を行った。また、健常者や肥満者を対象に生体インピーダンス法と二重X線吸収法で得られた体組成の成績を比較検討した。

### VII. 循環器

1. <sup>123</sup>I-BMIPP 心筋シンでグテフィーに関する検討: PTCAを施行した虚血性心疾患の患者に対し<sup>123</sup>I-BMIPP 心筋シンチグラフィを経時的に施行し、その有用性を検討している。

2. 血管別動脈硬化の比較検討: 動脈硬化の程度の血管別比較検討を行った。冠動脈硬化は選択的冠動脈造影法、頸動脈硬化は超音波診断法、大動脈硬化は大動脈脈波速度法を用いて評価した。さらに、動脈硬化の危険因子も含めて評価し、比較解析した。また、下肢動脈(膝下動脈、足背動脈、後脛骨動脈等)の動脈硬化も超音波診断法を用いて評価し、比較検討した。大動脈と頸動脈、大動脈と冠動脈、頸動脈と冠動脈の動脈硬化について比較し、その結果を報告した。

3. 心房細動と脳硬塞との関係: 心房細動の合併症に脳梗塞があるが、その成因、頻度を頭部MRI、心臓超音波診断法を用いて検討しており、症例を増やしつつある。

4. 高血圧症と臓器障害に関する検討: 血圧の日内変動をABPMを用いて、記録解析し、心肥大、頸動脈硬化、大動脈硬化と比較検討している。夜間血圧の低下するdipper typeと、低下していないnon-dipper typeとに分け、動脈硬化と大動脈硬化について比較検討し、その結果を報告した。



## VIII. 血液疾患

1. 骨髄移植に伴う慢性GVHDに対する血液組織学的予測：慢性GVHDは移植患者のQOLを低下させる重要な合併症である。発症を予測する上で鍵となる因子（接着因子や可溶性サイトカインの血液中の動態）を検討する。

2. 悪性リンパ腫に対するG-CSF使用の是非について：悪性リンパ腫の組織よりG-CSFレセプターが検出されないとの報告から、G-CSFは使用可能とされたが、治療成績が向上したかどうかは判然としない。最近microwave法で前処置した免疫染色での検出率が飛躍的に向上していることから、過去の悪性リンパ腫のホルマリン保存標本に対して、G-CSFレセプター抗体を用い、免疫染色にてG-CSFのレセプターを検出する。

## IX. 呼吸器疾患

1. びまん性間質性肺炎の肺癌合併の病態に関する研究：特発性間質性肺炎(IIP)に代表されるびまん性間質性肺炎には肺癌が高率に発生する。これらの疾患では対照群に比べ気管支肺胞洗浄液中の増殖因子(IGF-1, EGF)が増加していることが分かった。

2. 肺癌放射線療法中に発生する重篤な肺毒性の臨床的検討：肺癌の化学療法がそれまでの2剤から3剤を併用するようになり、照射範囲外の対側肺に広がる重篤な肺毒性が発生するようになった。一旦発生すると致命的であるため臨床症状(発熱や咳)、ガリウムシンチグラム、気管支肺胞洗浄液の所見等により早期発見が可能かどうか検討中である。

## X. 総合内科

1. 身体障害者申告における医師患者関係の研究：米国の身体障害者申告時医師の診断決定における決定因子を症例提示質問紙法をもちいて検査し検討した。

2. NSAIAによる不明熱評価の試み：中枢作用性と末梢作用性の2種のNSAIAに対する反応性により不明熱患者を分類する。最終診断との比較により、あらたな不明熱診断の可能性を検討する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 渡邊禮次郎, 脳血管障害の病態と変貌一柏病院の症例を中心に一. 慈恵医大誌 1995; 110: 725-39.
- 2) 中田浄治郎, 小野寺昭一, 大石幸彦, 深谷憲一, 松

浦知和, 渡邊禮次郎, ほか. 培養ヒト褐色細胞腫の微細形態と機能の研究. 臨床電顕 1995; 28: 77-82.

- 3) 斎藤 篤, 坂本光男, 柴 考也, 酒井 紀, 嶋田甚五郎\*, 堀 誠治\* (聖マリアンナ大)・Azuthromycinにかんする臨床的検討. 日化療会誌 1995; 43(S-6): 355-7.
- 4) Sakamoto M, Saruta K, Nakazawa Y, Sepsis associated with hematological malignancies; prophylaxis of Pseudomonas aeruginosa sepsis. Kansensho gaku Zasshi 1996; 70: 116-22.
- 5) 斎藤 篤, 坂本光男, 斎藤 玲(北大), 大道光秀(札幌鉄道病院), 平賀洋明(札幌鉄道病院), 菊池健次郎(旭川医大), ほか. 細菌性肺炎に対する Pitipenem acoxil と Cefotiam hexetil の薬効比較試験成績. Jpn J Antibiot 1996; 49: 144-74.
- 6) Robinson D (BUPA Medical Research), Kawamura T, Hinohara S (Tokai Univ), Sakamoto Y, Takahashi T (Tokai Univ.). Levels of cardiovascular risk factors in Japanese people living in the UK. J Cardiovasc Risk 1995; 2: 449-58.
- 7) 渡辺修一, 石井健夫, 井口保之, 佐藤順一, 瀬島克之, 船間敬子, ほか. 長期CAPD症例に対するCAPD+HD併用療法の検討. 腎と透析 1996; 40: 129-32.
- 8) 渡辺修一, 石井健夫, 佐藤順一, 井口保之, 船間敬子, 木村靖夫. 腹膜機能の維持とその評価. Modern Physician 1996; 16: 301-4.
- 9) Fujise K, Naito Y, Nakamura M, Niiya M, Katayama T, Watanabe R, et al. Hepatitis B virus variants in carriers with hematologic malignancies in whom fulminant hepatic failure develops after chemotherapy. Int Hepatol Commun 1995; 4: 142-8.
- 10) 阪本要一, 片山隆司, 三浦順子, 池田義雄, 他. 成人病健診受診者における体脂肪測定の臨床的意義. 日本肥満学会記録 1995; 15: 53-6.
- 11) Tsuruoka A, Matsuba I, Toyota T, (Tohoku Univ.), Isshiki G, (Osaka City Univ.), Nagataki S, (Nagasaki Univ.), Ikeda Y. Antibodies to CAD in Japanese diabetic patients: a multicenter study. Diabetes Res Clin Prac 1995; 28: 191-9.
- 12) 片山隆司, 島田孝夫, 清水佳苗, 溝淵杏子, 磯貝行秀, 川上憲司. <sup>133</sup>Xe クリアランス法による糖尿病末梢循環器の評価と Lipo PCE<sub>i</sub> の効果. 糖尿病 1995; 38: 31-8.
- 13) 片山隆司, 磯貝行秀, 池田義雄. 耐糖能異常を伴った肥満者に対する地域保健指導の有用性. プレクティス 1995; 12: 68-73.
- 14) 大山典明, 正田 暢, 橋本雅子, 古谷伸之, 金江 清,

渡邊禮次郎, ほか, 本態性高血圧に対する塩酸ベニジピンの降圧効果と心肥大退縮効果の検討. Therapeutic Research 1996; 17: 691-7.

- 15) 大山典明, 橋本雅子, 日下雅文, 古谷伸之, 金江 清, 渡邊禮次郎, ほか. フマル酸ビソプロロール (メインテート) の本態性高血圧患者の血圧日内変動及び高血圧性心肥大の退縮に及ぼす影響. 臨床と研究 1996; 73: 501-5.
- 16) Sato T, Kotajima F, Yoshizawa Y, Yano H, Ohotsuka M. The possible modulation of fibroblast growth by mast-cell derived factors. Jikeikai Med J 1995; 42: 175-82.

## II. 総 説

- 1) 渡邊禮次郎. 虚血性脳血管障害の合併症対策. 今日の治療 1995; 3: 34-5.
- 2) 鈴木正彦, 寺尾安生\*, 宇川護一\* (\*東大). ミオクローヌス. Clinical Neuroscience 1995; 13: 428-31.
- 3) 斎藤 篤. 感染症治療の要点, 腎障害時の化学療法. 外科治療 1995; 72: 1080-5.
- 4) 斎藤 篤. 今日の化学療法, アミノグリコシド系, 化学療法の領域 1995; 11: 207-11.
- 5) 斎藤 篤. Empiric therapy について. 臨床と研究 1996; 73: 534-8.
- 6) 藤瀬清隆, 内藤嘉彦, 新谷 稔, 渡邊禮次郎. 針刺傷事故による HCV 感染の調査研究. 日本臨床 1995; 53(増刊): 451-5.
- 7) 内藤嘉彦, 藤瀬清隆, 新谷 稔, 渡邊禮次郎. A 型急性肝炎の臨床像と病型の変化について. 日本臨床 1995; 53(増刊): 851-6.
- 8) 阪本要一, 磯貝行秀. 糖尿病薬物療法の進歩,  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の効用. 臨床成人病 1995; 25: 297-302.
- 9) 阪本要一. 経口薬の適応と服薬指導, スルホニル尿素剤からインスリン注射への切り替えのタイミング. プラクティス 1995; 12: 256-60.
- 10) 鶴岡 明, 船間敬子. NIDDM, IGT, における抗 GAD 抗体の測定の意義. Chronic Disease 1995; 6: 86-7.
- 11) 鶴岡 明, 池田義雄. 血糖の自己測定. Diabetes Frontier 1995; 6: 51-4.
- 12) 片山隆司, 大野 誠, 池田義雄. 肥満者の長期予後とその決定因子. 内科 1995; 75: 573-9.

## III. 学会発表

- 1) 中林治夫, 伊藤保彦, 鈴木正彦, 渡邊禮次郎. MRI における脳室周囲高信号域と白質 T2 点状高信号域の検討 (第 2 報)—CAPD 患者における進展について—. 第 36 回日本神経学会総会. 名古屋. 5 月.

2) Suzuki M, Ugawa Y\*, Uesaka Y\*, Terao Y\*, Sakai T\*, Hanajima R\*, Kanazawa I\* (\*Tokyo Univ.). Clinical utility of magnetic corticospinal tract stimulation at the foramen magnum level. 10th International EEG and EMG Conference. Kyoto. Oct.

3) 中林治夫, 渡邊禮次郎, 鈴木正彦, 伊藤保彦. MRI における脳室周囲高信号域と白質 T2 点状高信号域の検討—健常者における出現頻度と経時変化について—. 第 30 回日本成人病学会. 東京. 1 月.

4) 斎藤 篤. (公開講座シンポジウム) 抗菌薬と抗癌薬との相互作用. 第 43 回日本化学療法学会総会. 東京. 5 月.

5) 斎藤 篤. (宿題報告) 抗菌薬の臨床薬理—有効性, 安全性の確立を求めて—. 第 112 回成医会総会. 東京. 10 月.

6) 小沼康男, 石井隆幸, 中村 眞, 山根建樹, 川村忠夫, 渡邊禮次郎, ほか. 胃十二指腸潰瘍における Helicobacter pylori IgG 抗体価の推移. 第 50 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 9 月.

7) 石井隆幸, 中村 眞, 内藤嘉彦, 川村忠夫, 渡邊禮次郎, ほか. ヒト胃粘膜上皮細胞培養系確立に関する検討. 第 37 回日本消化器病学会大会. 名古屋. 11 月.

8) Naito Y, Fujise K, Niiya M, Takahashi H, Ishikawa T, Watanabe R, et al. Detection of hepatitis A virus in serum by PCR method. 第 31 回日本肝臓学会総会. 福岡. 7 月.

9) 藤瀬清隆, 鈴木憲治, 内藤嘉彦, 石川智久, 新谷 稔, 渡邊禮次郎, ほか. B 型急性肝炎各種病型における変異ウイルスの関与. 第 30 回日本肝臓学会東部会. 横浜. 10 月.

10) 渡辺修一, 石井健夫, 小坂直之, 木村靖夫, 渡邊禮次郎. CAPD 無尿症例における CAPD 5 回法と CAPD+HD 併用療法の比較. 第 40 回日本透析医学会総会. 横浜. 6 月.

11) 小坂直之, 沼田美和子, 石井健夫, 渡辺修一, 木村靖夫, 渡邊禮次郎. 出口部感染予防における 3 カフ CAPD カテーテルの有用性. 第 40 回日本透析医学会総会. 横浜. 6 月.

12) 沼田美和子, 渡辺修一, 石井健夫, 小坂直之, 木村靖夫, 渡邊禮次郎. 強皮症に合併した腎不全に対して CAPD を施行中, TTP を合併し死亡した 1 例. 第 25 回日本腎臓学会東部学術大会. 仙台. 5 月.

13) 阪本要一, 池田義雄, Heymsfield, S.B. (コロンビア大). インピーダンス法と DEXA による体組成の検討, 日米間の比較. 第 16 回日本肥満学会. 東京. 10 月.

14) 片山俊夫, 関田 徹, 西脇嘉一, 渡邊禮次郎, 海渡健, 小林正之, ほか. 悪性リンパ腫に対する G-CSF 併用 MACOP-B 療法の治療成績. 第 57 回日本血液学会

総会. 名古屋. 6月.

- 15) 片山俊夫, 関田徹, 西脇嘉一, 渡邊禮次郎, 小林正之, ほか. 急性前骨髄球性白血球に対する all-trans retinoic acid の使用経験: G-CSF 同時併用化学療法の有効性について. 第 37 回日本臨床血液学会総会. 京都. 10月.
- 16) 西脇喜一, 関田 徹, 片山俊夫, 斎藤 篤, 渡邊禮次郎, 小林正之, ほか. 両肺野の多発性小結節病変で再発した Anaplastic large cell lymphoma. 第 37 回日本臨床血液学会総会. 京都. 10月.

#### IV. 著 書

- 1) 斎藤 篤. 呼吸器感染症のトピックス Empiric therapy. 谷本晋一編. 呼吸器感染症. 東京: 南江堂, 1995: 265-9.
- 2) 斎藤 篤. 薬剤性腎障害 1 抗菌薬 2 抗癌剤. 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史磨, 重井清一郎編. 最新内科学大系 59: 全身性疾患と腎障害. 東京: 中山書店, 1995: 267-78.
- 3) 斎藤 篤. 毒性・安全性について. 原 耕平編. カルバペネム系抗生物質. 大阪: 医薬ジャーナル, 1995: 99-109.
- 4) 阪本要一. 合併症の発症機序とその治療, 肥満. 門脇 孝, ほか編. メディカル用語ライブラリー, 糖尿病. 東京: 羊土社, 1995: 168-9.
- 5) 阪本要一. 救急治療の実際, 意識のない糖尿病患者への対応. 梶沼 宏, ほか編. 糖尿病の生活指導ガイドライン. 東京: 金原出版株式会社, 1995: 111-6.

#### V. その他

- 1) 渡邊禮次郎, 木村靖夫, 藤瀬清隆, 金江 清, 片山俊夫. ウイルス肝炎の重症化と合併症出現機序の解明. 日本私学振興財団平成 6 年度学術研究振興資金学術研究報告 1995; 179-83.
- 2) 片山俊夫, 吉田真弓, 海渡 健, 増岡秀一, 島田 貴, 渡邊禮次郎, ほか. インターフェロン治療により自己免疫性溶血貧血が顕在化した慢性活動性 C 型肝炎の一例. 臨床血液 1995; 36: 339-46.
- 3) 瀬島克之, 池田真仁, 古谷伸之, 矢野平一, 斎藤 篤, 渡邊禮次郎, ほか. 乳び胸水の貯留をともなったマクログロブリン血症の一例. 慈大呼吸器疾患研究会誌 1995; 17: 66-7.
- 4) 大山典明, 金江 清, 小原 誠, 渡邊禮次郎, 西山晃弘, 岡村哲夫, ほか. 冠細小動脈病変による心筋虚血の発生—心機能・組織学的検索—. 東葛動脈硬化研究会記録集 1995; 1-9.

## 柏病院救急診療部

助教授: 中村 紀夫 救急医学

### 研 究 概 要

#### 1. 多発外傷に対する全身管理

外傷のなかでも, 多発外傷については重症度が高く, 死亡率も高い. 当救急診療部の初期の統計でも約 50% を越える死亡率を示した. 一般には, 外傷による損傷のみられる臓器や部位の治療のほかに, 全身状態の正確な把握と管理を必要とし, さらに治療の優先順位の設定なども重要視されている. 外傷では損傷を受けた臓器の種類や程度によっても予後が決まるが, 出血性ショックや強い衝撃にともなう全身的影響を考慮し, 十分な集中治療が行われなければ, 管理が困難とされている.

多発外傷患者につき, 臨床的に検討すると, 大量出血によるショック状態にあり, 大量輸血を必要とするものの予後は悪く, 呼吸器障害, 血液凝固異常, 創傷治癒障害, 感染症などの合併症が起これり, 多臓器不全にいたり死亡するものがある. このような症例について, 血中のサイトカインやエラストラーゼを測定し, その推移をみると, 外傷直後の上昇よりも大量輸血後に著明な上昇があり, いわゆる全身性炎症反応症候群 (SIRS) が持続し 24 時間を経過しても正常化してこないものに合併症の発生頻度が高くなる傾向を示した.

このデータからは, 外傷にともなう強い衝撃によるサイトカインの過剰生成がその誘因として考えられるが, 大量出血による臓器虚血のあとの輸血による再還流障害による臓器局所の活性酸素生成や好中球からのエラストラーゼの発生が臓器障害を引き起こしている可能性が考えられた. この問題は引き続き検討している.

これらの臨床成績に基づき, 出血性ショックへの対応方法を工夫している. 受傷直後の早期には, 細胞外液からなる輸液とデキストランやプラズマ製剤, アルブミンなどによる補液を用い, 血圧が回復してくるものにはあわせて輸血をせずに, ゆっくり少しづつ輸血を開始するようにしている. この方法でも血圧が回復しない状態では, ステロイドなどの活性酸素抑制効果のある薬剤を用いながら, 輸血を施行するようにしている.

このように, 初期対応としての輸液や輸血の方法にも工夫が必要で, つぎに損傷臓器や部位に対する治療についても侵襲の少ない方法として, inter-

ventional radiology の手技などが望ましく考えられ、現在その成績につき検討中である。早期外科手術のほうが優れている例もあり、判定は容易ではない。

多臓器障害が発生したあとの管理についても、血液浄化法を中心に行っているが、その成績については検討中である。個々の症例については、状況がそれぞれ異なるため、簡単に評価できないが、なかでも持続的血液濾過透析が高い有効性を示している。

## 2. 腹膜炎による多臓器障害への対応

消化管穿孔や急性膵炎などによる腹膜炎症例では、敗血症を来し多臓器障害に陥ることが多く、その予後は悪い。穿孔から時間の経過とともに合併症の発生は高くなり、septic MOF (multiple organ failure) と呼ばれる病態となる。

この MOF の成因の分析を行うとともに、実際の症例につき幾つかの具体的な対応法についても試みを行っている。

臓器障害発生の第一歩として、感染巣からの endotoxin や腸管内からの bacterial-translocation による endotoxemia が誘因となり全身性炎症反応症候群 (SIRS) が起こり、サイトカインやアラキドンサンカスケードなどによる好中球の血管外遊走の機序が重視されている。この病態に対して、適切な抗生物質の投与やガンマグロブリンあるいはステロイド投与も考慮されきた。

次に、感染源となっている腹膜炎に対しては、外科手術によるドレナージを必要とし、さらに高カロリー輸液を併せて行うことが行われて来た。

しかし、呼吸不全をはじめとして次々に起こる臓器障害に対しては、障害臓器それぞれについての管理を行うしか方法がなく、多くの場合は予後が極めて悪かった。そこで、この病態につき、各臓器に集積した好中球からの活性酸素やエラスターゼによる正常臓器細胞の障害とする多臓器不全発生の理論にしたがって、次のような具体的方法を考え、その臨床成績を検討する事を試みている。

第一に、感染巣の徹底的処置として開腹創を閉じないで、開放創としておき手術時だけでなく術後にも毎日洗浄できるようにするいわゆる open peritoneal drainage (OPD) 法とすることである。

第二に、endotoxin への対応として endotoxin 吸着フィルター (PMX) を用いて血液浄化法を直ちに行うことであり、これに引き続き持続的血液濾過透析を施行して、過量のサイトカインの低下を図ることである。

第三に、各臓器に膠着した好中球の機能を抑制す

るためにラジカスキャベンジャーとしステロイドパルスやビタミン C の投与、エラスターゼインヒビターの投与を行う。

第四に、各障害臓器に対する徹底した管理を行うことである。出血傾向を伴う急性胃粘膜障害からの出血に対してはフィブリン局注による内視鏡的止血法で対応し、呼吸不全に対しては人工呼吸器を、肝不全に対しては血漿交換を、腎不全に対しては透析を、積極的に行うようにしている。

この方法により、5臓器不全を併発した劇症肝炎を救命し得たこともあり、多くの臓器不全症例の成績は良好である。現在は各種ケミカルメディエーターの変化と臨床状態との関連につき検討を加え、多臓器不全患者の病態と治療の効果につきデータの整理に取り掛かっている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 中村紀夫, 前田宜包, 藤田誠一郎. ショック・多臓器不全; 術後管理と活性酸素, 活性酸素フリーラジカル 1995; 6: 180-6.

### II. 総説

- 1) 中村紀夫, 藤田誠一郎. 急性腹症の X 線診断. Emergency Nursing 1995; 8: 17-22.
- 2) 中村紀夫, 藤田誠一郎. 疾患別救急診療と初期治療, 腹部外傷. 救急医学 1995; 19: 736-7.
- 3) 中村紀夫. 多臓器不全患者の病態生理. 臨床外科 1995; 50: 1259-63.
- 4) 中村紀夫, 藤田誠一郎. 消化管出血の原因と病態. Emergency Nursing 1996; 9: 13-6.
- 5) 中村紀夫. 1週1話; フィブリン接着剤の適応と問題点. 日医新報 1996; 3753: 167.

### III. 学会発表

- 1) 前田宜包, 中村紀夫, 藤田誠一郎. 保存的に治療しえた特発性食道穿孔の一例. 第9回東葛地区消化器疾患研究会. 浦安. 5月.
- 2) 前田宜包, 中村紀夫, 藤田誠一郎. 出血性ショック患者の臓器障害とサイトカイン. 第2回千葉 SIRS/Sepsis 研究会. 千葉. 5月.
- 3) 藤田誠一郎, 中村紀夫, 繁田稔之. 術後腹膜炎により多臓器不全を起こし, open peritoneal drainage, 血液浄化法により救命した一例. 第10回日本救命医療研究会. 札幌. 9月.
- 4) 藤田誠一郎, 中村紀夫. 外科手術を行いたくない AGML 大量出血症例への内視鏡的止血術の工夫. 第

25 回日本腹部救急医学会総会, 東京, 9月。

- 5) 藤田誠一郎, 中村紀夫, (シンポジウム)命が危ない上部消化管出血, 重篤な背景を持つ AGML 大量出血への新しい工夫。第 50 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 9月。
- 6) 中村紀夫, (教育講演)救急重症患者に対する全身管理と内視鏡検査のタイミング, 第 27 回臨床内視鏡研究会, 東京, 9月。
- 7) 宮川 朗, 中村紀夫, 藤田誠一郎, 繁田稔之, 高岡徹。術後腹膜炎による多臓器障害に対する血液浄化法の経験。第 9 回千葉 MOF 研究会, 千葉, 9月。
- 8) 中村紀夫, (宿題報告)多発外傷に対する管理法, 第 112 回成医学会総会, 東京, 10月。
- 9) 藤田誠一郎, 中村紀夫, Critical Care を必要とする消化管出血への工夫, 第 7 回千葉 Critical Care Medicine 研究会, 千葉, 12月。
- 10) 中村紀夫, (シンポジウム)医療側からみた救急救命士制度の評価, 千葉県の現状, 第 40 回日本救急医学会関東地方会, 東京, 2月。

#### IV. 著 書

- 1) 中村紀夫, 老人の急性腹症, 伊藤 誠編, 消化器診療プラクティス 12 急性腹症, 東京; 文光堂, 1995: 230-3.
- 2) 中村紀夫, 吐血と下血, 日野原重明, 阿部正和監修, 今日の治療指針 1996, 東京; 医学書院, 1996: 14-5.

## 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

講 師: 伊介 昭弘

歯科学, 口腔解剖

五百蔵一男

口腔外科学, 口腔腫瘍

鈴木 茂

歯科口腔外科学

### 研 究 概 要

#### I. レーザードップラー法を用いた咬筋組織内血流に関する研究

1) 下肢筋の収縮が咬筋組織内血流に及ぼす影響  
咀嚼筋痛治療には, マッサージや局所麻酔あるいは咀嚼筋血流量増加作用がある中枢性筋弛緩剤投与などがなされている。そこで咀嚼筋痛の治療法の一助として, 咀嚼筋血流量に影響を及ぼす運動療法に関する基礎的実験を行った。すなわち, 麻酔下ラットの下肢筋を収縮させ, その際見られる咬筋組織内血流量の変化を観察した。その結果, 下肢筋刺激による咬筋組織内血流量の増加は, 収縮閾値の 4 倍で, 5 Hz 程度の刺激収縮が最も適していることが示唆された。

2) 塩酸ランペリゾンの咬筋収縮後充血に及ぼす影響

中枢性筋弛緩剤は顎関節症の臨床で使用され, その臨床的有用性は報告されているが, 咀嚼筋への薬理作用についての報告は少ない。そこで麻酔下ラットを用い, 中枢性筋弛緩剤である塩酸ランペリゾン投与前後の咬筋収縮後充血への影響を検討した。その結果, 収縮後充血量は投与前後で差は見られなかったが, 収縮後充血半減時間は投与後 30 分まで投与前より有意差をもって短縮した。これらの結果より, 塩酸ランペリゾンは咀嚼筋血流に影響を与え, 収縮後充血を短時間で終了させるものと考えられた。

3) 咬筋組織内血流に対する交感神経作動薬の影響

顎関節症の筋痛改善に種々薬剤が使用されている。それらの咬筋組織内血流に対する薬理学的効果(主として血流増加作用)を検討する上で, あらかじめ咬筋の虚血状態が得られていれば, より客観性の高い測定が得られると考えられる。そこで麻酔下ラットを用いて, 交感神経作動薬(エピネフリン)による咬筋組織内血流の変動を観察し, 咬筋虚血モデルとしての有用性を検討している。

## II. 唇顎口蓋裂患者の補綴治療

私たちは唇顎口蓋裂患者の唇裂，口蓋裂形成術後の二次治療として，咬合管理を中心とした歯科治療を行っている。

咬合管理として，幼年期からの歯列弓の拡大，歯列不正の改善を目的とする歯科矯正治療を行い，歯科矯正治療後の顎裂部の拡大に対する骨移植と閉鎖手術，調整治療で上下顎の咬合関係の対応が困難な症例に対する下顎骨移動術による外科的顎矯正，そして終末処置として，歯科補綴治療を行ってきた。

唇顎口蓋裂患者に対する歯科補綴治療の目的は，

1. 咬合と咀嚼機能の回復
2. 発音の改善（スピーチエイド）
3. 残孔，顎裂部の閉塞
4. 審美性の改善
5. 歯科矯正後の後戻り防止
6. 欠損部の補綴処置

を挙げることができる。

補綴治療が本来の目的である欠損部の処置だけにとどまるならば，補綴処置は容易に行うことができる。しかし，唇顎口蓋裂患者の口唇裂，口蓋裂形成手術後に生じる上唇および口蓋粘膜の癒痕による緊張，浅い口蓋と凹凸不正な口蓋形態による影響は，義歯の安定維持にとってマイナス要因となる。歯槽骨の欠如量が大きい顎裂部を有する症例の場合，義歯による修復で歯槽部，口蓋欠損部を被覆することが可能であるが，口腔内に装着したときの違和感は大い。そのため，残存歯を支台歯とする固定性架橋義歯による修復は，装着による違和感は少なく装用感も良好で機能的にも満足した結果を得ている。また，顎裂部の隣在歯の植立を保つための保定には，顎裂部に骨移植を行う外科的保定により，歯槽骨の偏位再発を防止，さらに歯槽形態を改善させるのに役立っている。

両側性唇顎口蓋裂患者の場合には中間骨の慢性的な動揺を防止するためには，顎裂部骨移植が最良の方法で，その終末処置としての補綴治療は不可欠な方法と言える。

## III. 歯科医師の顎関節症に対する知識と考え

顎関節症に比較的興味を有すると考えられる日本人歯科医師を対象に顎関節症の知識と考えについて質問調査を行った。回収されたのは302名で，その内訳は一般歯科医師86名，歯科矯正医52名，口腔外科医63名，歯科補綴医33名，その他および不明68名であった。質問内容はRescheらの報告（JADA124, 1993）を翻訳して用いた。内容は心理生

理学的領域9問，精神医学的領域4問，慢性痛領域9問および病態生理学的領域12問が含まれ，回答者は自分の考えを0-10スケール上に示す形式とした。これにより得られた回答を3群に分類（同意する：7-10，同意しない：0-3，不明：4-6）し，検討した。その結果，3群のいずれにおいても一致率が50%に満たなかった提示文は心理生理学的領域で0/9，精神医学的領域で2/4，慢性痛領域で5/9および病態生理学的領域では9/12であり，治療に関連する慢性痛領域と病態生理学的領域においてばらつきが強くみられた。

## IV. 下顎骨関節突起骨折の治療

下顎骨関節突起骨折に対する観血的固定には軟鋼線，キルシュナーワイヤー，ミニプレート等が用いられているが，今回，骨片を相互に圧迫接合し，より強固に固定することを目的としたエッケルトラグスクリウを使用する経験を得たのでその概要を報告した。

対象患者は，全例とも男性（5名7関節）であり，骨折の部位は上顎部が4関節，下顎部が3関節で，様態では脱臼が5関節，転位が2関節であった。術後経過は良好であったが，1関節に術後4か月でスクリューに緩みを生じ抜去した。しかしスクリュー抜去後の経過は良好であった。以上，エッケルトラグスクリューは，関節突起骨折の観血的治療法としては有用であると思われた。しかし，使用に際し下顎頸部の形態，骨折線の部位，下歯槽神経の走行を考慮し，適応症を選択する必要があると考えられた。

## V. 顎骨の放射線性骨壊死に対する検討

口腔領域の悪性腫瘍に対する放射線療法は必要な治療法の一つであるが，放射線治療後に粘膜が菲薄化し，進行すると粘膜，骨膜の欠如から骨面が露出し，骨表面より感染する顎骨障害を経験することがある。また，齶蝕および歯周疾患のため，歯周組織からの感染がさらに症状を増長させる。

今までに放射線照射後に顎骨障害を認めた15症例について，その発症経緯と処置についてまとめて検討した。

本学の舌癌症例の治療方法はT分類のうちT<sub>1</sub>，T<sub>2</sub>症例については小線源治療を主体に行っている。照射方法は小線源治療のみの場合と，外照射を加える場合とがあり照射線は内外照射の合計平均が約75 Gyであった。

顎骨の障害は全ての症例が下顎骨舌側に発症し，骨面が露出して，痛みを伴った時点で，自覚症状と

して認めて依頼される。

その多くの症例は、歯槽突起が露出、歯の動揺が見られ、歯周軟組織と骨面との境界部に歯垢と食物残渣が、付着していた。

処置法としては顎骨を保存の目的で、骨壊死から腐骨形成されるまで洗浄を繰り返し、骨分離線の形成後、これを除去した。しかし、痛みが強く口臭の著明な症例で、日常生活にも対応できにくい場合には、顎骨切除術を行った症例5例、腐骨除去した症例が7例あった。

顎骨の障害予防にはとくに歯周組織からの感染予防を主体に、照射後の歯垢の除去には十分な刷掃が必要と考えられる。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 伊介昭弘, 杉崎正志, 田辺晴康. 顎顔面における加圧疼痛受容時の Visual Analog Scale の評価について—自覚的無症状者における評価—. 日顎関節学会誌 1995; 7: 16-24.
- 2) 杉崎正志, 伊介昭弘, 田辺晴康, 金 英声, 江里口彰(東京開業). 顎関節症における加圧疼痛閾値の臨床評価 第4報: 個人内有痛側, 無痛側の比較. 日顎関節学会誌 1995; 7: 17-24.
- 3) Sugisaki M, Ikai A, Tanabe H. Dangerous angles and depths for middle ear and middle cranial fossa injury during arthroscopy of the temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 1995; 53: 803-10.

### II. 総説

### III. 学会発表

- 1) 杉崎正志, 五百蔵一男, 鈴木 茂, 大鶴聖一郎, 田辺晴康. レーザードップラー法を用いた咬筋内組織血流に関する実験的研究—第3報: 200倍ビデオ撮影との比較—. 第49回日本口腔科学学会総会. 岐阜. 4月. [日口腔科会誌 1995; 44: 978]
- 2) 田辺晴康, 杉崎正志, 伊介昭弘, 五百蔵一男, 三宅洋, 斎藤文明. 顎骨の放射線性骨壊死に対する検討. 第49回日本口腔科学学会総会. 岐阜. 4月. [日口腔科会誌 1995; 44: 884-5]
- 3) 鈴木 茂, 五百蔵一男, 大鶴聖一郎, 杉崎正志, 田辺晴康. 上顎歯肉に発生した髄外性形質細胞腫の1例. 第49回日本口腔科学学会総会. 岐阜. 4月. [日口腔科会誌 1995; 44: 776-7]
- 4) Sagara N, Sugisaki M, Suzuki S, Ioroi K, Tanabe H. Neoplastic lesions and other diseases

presenting as symptoms of temporomandibular disorders. Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Seoul. Apr.

- 5) 大鶴聖一郎, 杉崎正志, 鈴木 茂, 五百蔵一男, 田辺晴康. 下肢筋の収縮が咬筋組織血流に及ぼす影響. 第6回日本スポーツ歯学研究会. 福岡. 5月.
- 6) 田辺晴康. 唇顎口蓋裂患者の補綴処置(第4報). 第12回日本顎顔面補綴学会総会. 福岡. 5月.
- 7) 杉崎正志. (教育研修会)顎関節の痛み 痛みの全身への影響. 日本顎関節学会第1回教育研修会. 名古屋. 5月.
- 8) 武井一幸, 五百蔵一男, 斎藤文明, 相良成実, 権 宅成, 荒川 啓. 口腔粘膜の欠損に対する人工真皮の使用経験. 第77回成医会第三支部例会. 東京. 6月. [慈恵医大誌 1995; 110: 867]
- 9) Sagara N, Sugisaki M, Suzuki S, Ioroi K, Tanabe H. Neoplastic lesions and other diseases presenting as symptoms of temporomandibular disorders. Twelfth International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery. Budapest. Jun.
- 10) 田辺晴康. 口唇裂・口蓋裂患者の歯科補綴治療の検討. 第19回日本口蓋裂学会総会. 東京. 7月. [日口蓋裂学会誌 1995; 20: 290]
- 11) 杉崎正志, 相良成実, 田辺晴康. 歯科医師の顎関節症に関する知識と考え. 第8回日本顎関節学会総会. 横浜. 7月.
- 12) 大鶴聖一郎, 杉崎正志, 鈴木 茂, 五百蔵一男, 田辺晴康. NK433(塩酸ランペリゾン)の咬筋収縮後充血に及ぼす影響について. 第8回日本顎関節学会総会. 横浜. 7月.
- 13) 覚道健治(大歯大), 小林 馨(鶴見大), 杉崎正志. 顎関節症IV型におけるスクリーニング法としての回転パノラマX線写真撮影法の診断的価値と問題点. 第8回日本顎関節学会総会. 横浜. 7月.
- 14) 田辺晴康, 杉崎正志, 鮎瀬公彦, 伊介昭弘, 渡辺裕三, 鈴木 茂, 三宅 洋. 唇顎口蓋裂患者の補綴処置への考察. 第112回成医会総会. 東京. 10月.
- 15) 伊介昭弘, 相原由季子, 三宅 洋, 大鶴聖一郎, 渡辺裕三, 杉崎正志, 田辺晴康. 下顎骨頸部骨折に対するエッケルトラグスクリュー<sup>®</sup>の使用経験. 第40回日本口腔外科学会総会. 東京. 10月.
- 16) 杉崎正志. (教育講演)関節円板異常の発現機序に関する考察. 第40回日本口腔外科学会総会. 東京. 10月.
- 17) 五百蔵一男, 斎藤文明, 相良成実, 権 宅成, 荒川 啓, 武井一幸. 下顎関節突起骨折の治療法. 第78回成医会第三支部例会. 東京. 12月. [慈恵医大誌 1996; 111: 246]
- 18) 垣花美知, 渡辺裕三, 田辺晴康. 若年性糖尿病患者の手術経験の1例. 第5回日本有病者歯科医療学会総

会。山形。3月。

- 19) 田辺晴康。(シンポジウム)有病者歯科医療のための教育と研修 卒(直)後臨床研修。第5回日本有病者歯科医療学会総会。山形。3月。
- 20) Sugisaki M. Current controversy regarding the natural course of internal derangement of the temporomandibular joint. The Third Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Kuching. Mar.
- 21) Ikai A, Sugisaki M, Sagara N, Iorai K, Tanabe H. Open reduction of condylar process fracture using the Eckelt lag screw. The Third Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Kuching. Mar.

#### IV. 著 書

#### V. その他

- 1) 田辺晴康。プライマリケアに必要な歯科治療の基礎知識。日医師会誌 1995; 113: 1759-62.
- 2) 田辺晴康。妊娠と齲蝕・歯周疾患の現状。産科と婦人科 1995; 8: 1083-7.
- 3) 宮原康郎\*, 坂井陳作\* (\*町田市民病院), 白川正順(日歯大), 林 勝彦, 田辺晴康, 五百歳一男。上顎骨に発生した顎骨中心性粘液線維腫の1例および本邦における文献的考察。日口腔診断会誌 1996; 108-13.
- 4) 杉崎正志。あご関節症。くらしの知恵 1995; 191: 16-7.

## 輸 血 部

助教授: 星 順隆 輸血管理学, 造血幹細胞移植

### 研究概要

輸血部における研究は、① 輸血システムの適正化と安全輸血の構築、② 小児自己血輸血の確立、③ 造血幹細胞移植を3本柱として、機器や検査方法の検討、幹細胞の培養増殖などを行っている。

#### I. 輸血医学に関する研究

輸血部は輸血を必要とする患者に、より安全な血液を迅速に提供するために、副作用調査や監査を行い、システムの改善を常に心掛けているが、近年の大きなテーマは「適正輸血の確立」と「新しい輸血システムの構築」である。

平成7年度は輸血部にとって大きな変革の年となった。まず、附属病院(H2棟)の動向が決定せず延期されていた採血室の改修が暫定的なものではあるが行われ、自己血や自家末梢血幹細胞を採取する態勢が強化された。また、コンピューターシステムの導入により、パソコンで行ってきた輸血管理が、全ての輸血用血液製剤に対して統合的に管理できるようになった。

##### 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進めている。一般的には、自己血輸血は10歳~70歳の比較的健康状態の良い良性疾患に適応されている。我々は、小児科領域への適応拡大を目指し、小児外科グループの協力を得て、乳幼児に対しても当院で開発した小児自己血採血セットを用いれば対応が可能であること確認するとともに、小児に対する自己血輸血の普及を目指して、採血方法のビデオ(小児の自己血輸血(術前貯血式); 桜映画社)(英語版)を作成し国際輸血学会の展示会場で公開した。

心臓外科グループと共同して自己血輸血の安全性を検討し、小児の開心術においても、EPOを併用することで十分な貯血が可能であり、同種血輸血を回避できることを明かにした。この研究は心臓外科の黒沢教授を代表として全国的な調査研究となり、目標症例数100例に達し、現在集計、解析ならびに最終検討を行っている。これだけの症例数を集めた小児に対する貯血式自己血輸血の報告は世界的にもなく、貴重なものとなった。また、婦人科領域の悪性



腫瘍に対しての自己血輸血の適応を産婦人科と共同で検討を行い、腫瘍性疾患であっても自己血輸血で対応することは可能であることを見いだした。

## 2) 検査方法および輸血機器の開発

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。

従来凝集法による試験管検査で行われていた血液型や交差適合試験を、ゲルを用いて簡易的に施行できるマイクロタイピング・システムの応用範囲の拡大を検討してきた。また、簡易的に肝炎ウイルス抗体価が測定できる機器の検定を行って、その結果を報告した。

## 3) 輸血管理システムの構築

### (1) コンピューターシステムの構築

わが国では大学病院のような大量に輸血を使用する病院に対応する既存のパッケージがなく、ソフトウェアとの共同開発が必要となった。血液製剤の在庫管理、輸血実施および請求事務に対応するのはもとより、患者の血液型、不規則抗体スクリーニングテスト結果、輸血歴、副作用歴を加味して、患者に適合した安全な血液製剤を選択し提供できるようなシステムとなった。また、当院の特徴を生かして、院内採血の自己血輸血用血液や自家幹細胞移植用の凍結保存された幹細胞の管理、骨髄移植後の輸血管理など、輸血部業務の殆どがコンピューターで管理できるようにした。現在さらに改修を重ね、より有用性のあるシステムを構築中であり、わが国の輸血管理の先鞭となるものと思われる。

### (2) 社会的輸血システムの確立

公の仕事としては、厚生省より配布された「自己血輸血；採血および保管管理マニュアル」は本学の自己血輸血マニュアルをもとに作成されたものであり、慈恵医大で構築された輸血管理システムが全国的に認められたものである。また、慈恵医大附属病院の輸血管理方法が輸血学会においても高く評価され、事故副作用調査構設立委員および、I&A (Inspection and Accreditation) 委員会の委員長としてわが国の輸血のスタンダード化を推進するリーダー的立場となってきた。

## II. 幹細胞移植に関する研究

### 1) 自家末梢血幹細胞移植

幹細胞移植の一法として、自家末梢幹細胞移植が健保適応となったが、肺癌、卵巣癌などへの適応拡大や、同種末梢血幹細胞移植への拡大を目指して適応や採取保存法の検討を各科と協力し検討している。

### 2) 臍帯血幹細胞移植

近年注目を集めている臍帯血幹細胞移植に対して積極的に取り組み、産婦人科の協力を得て、臍帯血幹細胞を採取保存している。この臍帯血幹細胞の特徴を骨髄幹細胞、末梢血幹細胞と比較検討し、臍帯血には未分化な造血幹細胞が高濃度に含まれていることを報告してきた。移植に必要な量を確保するために *ex vivo* で培養増殖するとともに、必要な成分のみを採取したり、腫瘍細胞や細胞障害T細胞の除去などの操作方法の検討を継続して行っている。

## III. 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。また、年2回講演会を開催して骨髄移植の普及に努めている。

## 研究業績

### I. 原著論文

#### 輸血・機器開発

- 1) 清水 勝, 藤井寿一, 岡本好雄, 溝口秀昭, 増田道彦, 星 順隆, ほか. 血小板製剤用白血球除去フィルター [N-PL] の臨床評価. 基礎と臨床 29; 1057-66, 1995.
- 2) 清水 勝, 藤井寿一, 岡本好雄, 溝口秀昭, 増田道彦, 星 順隆, ほか. 白血球除去フィルター [N-RC] の臨床評価. 基礎と臨床 29; 2481-9, 1995.
- 3) 長谷川智子, 加賀美淑恵, 前田幸子, 伊藤一広, 星順隆. エバネセント波蛍光免疫測定法によるエバネット EV20 を用いた HBs 抗原および HBs 抗体測定法の基礎的検討. 医学と薬学 34; 143-50, 1995.
- 4) 星 順隆, 神谷昌弓, 加藤陽子, 多田則道, 山崎恵美, 長谷川智子, 伊藤一広. 病院用輸血検査における Micro Typing System の有用性に関する検討. 臨検機器・試薬 18; 499-507, 1995.

### II. 総説

#### 輸血

- 1) 星 順隆. 小児に対する術前貯血式自己血輸血. Physicians' Therapy Manual 7: 4(9) OCT., 1995.
- 2) 星 順隆. 輸血におけるインフォームドコンセント. 小児外科 27; 1051-6, 1995.
- 3) 星 順隆. 輸血療法の最近の展開 (巻頭言) 変革を迎えた輸血医療. 小児外科 27; 1005-6, 1995.
- 4) 星 順隆. 自己末梢幹細胞移植術中の患者管理. 日常診療と血液 5; 53-6, 1995.

### III. 学会発表

- 1) 星 順隆, 院内採血中止後の問題点, 第2回日本輸血学会関東甲信越支部会懇談会, 東京, 6月.
- 2) 星 順隆, 幹細胞移植とその問題点, 第40回大学輸血研究会関東甲信越支部会, 東京, 9月.
- 3) 神谷昌弓, 長谷川智子, 山崎恵美, 伊藤一広, 星 順隆, OCR バーコードを利用したシステム化について, 第27回日本臨床検査自動化学会, 神戸, 9月.
- 4) 加々美淑恵, 神谷昌弓, 長谷川智子, 山崎恵美, 星 順隆, コンピューターシステムによるBMT後の輸血管理, 第18回骨髓移植研究会, 東京, 12月.
- 5) 星 順隆, 加藤陽子, 宍倉章浩, 山崎洋次, 小児骨髓ドナーに対する自己血輸血, 第18回骨髓移植研究会, 東京, 12月.
- 6) 星 順隆, 自己血輸血の問題点, 千葉自己血輸血研究会, 千葉, 3月.
- 7) 神谷昌弓, 長谷川智子, 山崎恵美, 星 順隆, コンピューターによる採血業務(自己血および自家末梢血幹細胞)のシステム化, 第3回日本自己血輸血学会, 横浜, 3月.
- 8) Osada K, Shimizu M, Tsukimoto I, Hoshi Y, Shirakawa S, et al. Acute hemolytic reaction associated with red blood cell transfusion in extremely low birth weight infants in Japan. 24th Congress of ISBT. 千葉, 3月.
- 9) Hoshi Y, Kato Y, Shishikura A, Yamazaki Y. Predeposit autologous blood transfusion in infants and children. 24th Congress of ISBT. 千葉, 3月.
- 10) Kamiya M, Hasegawa T, Yamazaki E, Hoshi Y. Computerrization in transfusion management at Jikei University Hospital. 24th Congress of ISBT. 千葉, 3月.
- 11) Hoshi Y, Working group on the use of blood products in Japan. Evaluation of childhood blood transfusion in Japan. 24th Congress of ISBT. 千葉 3月.

### IV. 著書(分担執筆)

- 12) 星 順隆, 小児に対する自己血輸血, 東 博彦編集, 整形外科手術と自己血輸血, 東京: メヂカルビュー社, 1995: 152-6.

# 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 (兼任)	遺伝病遺伝子治療，臨床遺伝学
講師：吉村 邦彦	肺疾患の分子生物学，遺伝子治療
講師：大橋 十也	遺伝病遺伝子治療，臨床遺伝学
講師：松島 宏 (兼任)	神経癌の分子生物，神経情報伝達機構
講師：井田 博幸 (兼任)	遺伝病の遺伝子解析，臨床遺伝

### 研究概要

遺伝子治療部門は主に4つ領域に関して遺伝子解析，遺伝子病態，遺伝子治療の研究を行っている。

#### I. 肺疾患の分子病態に関する研究

1) びまん性汎細気管支炎 (DPB) の発症機序に関する研究

DPB の発症機序を解明するため，気道上皮細胞で発現されている CFTR (CF の責任遺伝子) および CC10 遺伝子の変異の有無につき DPB 患者で検討した。DF508 を含む欧米で頻度の高い CFTR 遺伝子の 32 変異に関しては解析対象 DPB 全例において陰性であった。また日本人 CF 例に見出された CFTR 変異 D979A も，検討対象の DPB 患者には認められなかった。現在気道上皮細胞で発現される mRNA の finger print を DPB 患者と健常者の間で比較検討するため differential display 法を用いて解析中である。

2) 肺細胞の遺伝子発現に対するニコチンの作用の解析

ニコチンの肺細胞に対する遺伝子発現の制御について解明するため，HS-24 培養気道上皮細胞を用いて検討した。これまで mRNA differential display 法によりニコチンで発現が増強される遺伝子を複数確

認しそのうちの U1 と U2 遺伝子の構造と機能について現在解析中である。

3) 肺線維症に対する遺伝子治療の基礎的研究  
肺線維症の線維化病変を軽減するため，肺局所への治療遺伝子の導入を検討中である。

#### II. 遺伝性疾患の遺伝子解析並びに遺伝子治療に関する研究

1) ムコ多糖症の遺伝子治療法として2つのアプローチを検討している。1つはレトロウイルスを用いての骨髄細胞を標的とした *ex vivo* ものであり，もう1つはアデノウイルスを全身投与する *in vivo* ものである。まず欠損酵素を発現する組換えレトロウイルスおよびアデノウイルスを作製した。組換えレトロウイルスを正常臍帯血より精製した骨髄幹細胞 (CD34+細胞) に感染させ，その細胞よりメチルセルロース培地上に出来きる骨髄前駆細胞のコロニーの大半 (約 90%) に遺伝子を導入する事に成功した。組換えアデノウイルスをモデルマウスに静注する事により肝・脾臓における病理を改善させた。脳に関しては骨髄移植で神経症状の改善が得られる事より，骨髄細胞を標的として遺伝子を導入することにより治療可能と思われた。

2) ゴーシェ病 (GD)，ニーマンピック病 (NPD) Genotype/Phenotype の相関を明らかにする目的で，日本人症例の遺伝子解析を行っている。これらの基礎的研究は酵素補充療法，骨髄移植，遺伝子治療の適応を決定するうえで重要と考えられる。GD については，日本人非神経型 39 例 (うち非血縁 33 例)，急性神経型 11 例，亜急性神経型 10 例の遺伝子解析を行うとともに，臨床表現型について検討を加えた。その結果，ユダヤ人 GD の変異の約 70% を占める N370S (1226G) 変異は日本人 GD では全く存在せず GD の遺伝子変異分布には人種差が存在することを明らかにした。

#### III. 小児神経癌の分子生物学的解析

小児固形腫瘍中最も頻度が高い脳腫瘍は発生段階

での神経・グリア細胞の分化誘導機構の障害に基づくと考えられる。我々は発達期における神経細胞の分化・成長に重要な役割を果たす NGF 及びその受容体 NGFR からなるシグナル伝達系 (NGF/NGFR シグナルカスケード) に着目し、小児脳腫瘍に対する同カスケードを用いた遺伝子治療の可能性を探る目的で研究を行った。神経細胞内に導入された *trkAcDNA* はそれ単独で、すなわち *gp75<sup>NGFR</sup>* の非存在下においても機能的 NGF/NGFR カスケードを構築し、未分化神経細胞を *in vitro* および *in vivo* の両者において分化誘導ならびに増殖停止へと導いた。このことは未分化神経細胞から構成される小児脳腫瘍に対する遺伝子導入による新たな分化誘導療法への道を開くものである。

#### IV. 糖尿病の分子生物学的解析

遺伝性を示す代謝内分泌疾患の原因遺伝子について、分子遺伝学的解析と遺伝子治療の基礎的検討を行った。自己免疫関連性のインスリン依存型糖尿病 (IDDM) のマーカーである抗 GAD 抗体の有無によって IDDM のサブタイプを分類したところ HLA に連鎖する主要な疾患感受性遺伝子 IDDM 1 座位に遺伝的異質性の存在することを見いだした。さらに IDDM 2 及び IDDM 4 を加えて多遺伝子間の相互作用について検討した。次に IDDM が複雑な遺伝様式を示す原因と発症機序とを知るために、抗 GAD 抗体陽性 IDDM の 26 家系について HLA ハプロタイプを決定し連鎖性のテストとして TDT を行った。由来する親の性ごとに TDT を行ったところ疾患感受性ハプロタイプは母親から伝播しやすく、父親からの連鎖は認めなかった。このことは IDDM の HLA 領域におけるゲノムインプリンティングなどの特別な遺伝子機序の関与を示唆している。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Ohashi T, Matalon R, Barranger JA, Eto Y. Overexpression of arylsulfatase A gene in fibroblasts from metachromatic leukodystrophy patients dose not induce a new phenotype. *Gene Ther.* 1995; 2: 1-6.
- 2) Ohashi T, Watabe K, Kanegae Y, Saito I, Barranger JA, Eto Y. Successful transduction of Oligodendrocytes and restoration of Arylsulfatase A deficiency in metachromatic leukodystrophy

fibroblasts using an adenovirus vector. *Gene Ther.* 1995; 2: 443-9.

- 3) Ida H, Iwasawa K, Kawame H, Rennert OM, Maekawa K, Eto Y. Characteristics of gene mutations among 32 unrelated Japanese Gaucher disease patients: absence of the common Jewish 84GG and 1226G mutations. *Hum Genet.* 1995; 95: 717-20.
- 4) 井田博幸, 宮脇剛司, 長谷川望, 上ノ畑真, 岡崎 実, 田原卓浩. 頭蓋形成術を施行した 9p-症候群の 1 例. *小児科診療.* 1995; 58(2): 303-9.
- 5) Ida H, Rennert OM, Maekawa K, Eto Y. Identification of three novel mutation in the acid sphingomyelinase gene of Japanese patients with Niemann-Pick disease type A and B. *Human Mutation.* 1996; 7: 65-8.
- 6) Ohashi T, Tahara T, Fujisawa K, Hoshi Y, Ito F, Suzuki N, et al. Hurler syndrome with severe complication in post-bone marrow transplantation course: Life threatening interstitial pneumonitis and hypertension. *Acta. Pediatr. Jpn.* 1996; 3: 697-700.
- 7) Ohashi T, Watabe K, Sato Y, Saito I, Barranger JA, Matalon R, et al. Gene Therapy for metachromatic leukodystrophy. *Acta. Pediatr. Jpn.* 1996; 38: 193-201.
- 8) 青木 薫, 大坪浩一郎, 吉村邦彦, 齋木茂樹, 田井久量, 岡野 弘. 高齢者気管支喘息の剖検肺における気道病変の検討. *日胸疾会誌.* 1995; 33(12): 1421-9, 1995
- 9) Okafuji T, Maekawa K, Eto Y, Matsushima H. Constitutive N-myc gene expression blocks NGF/trkA mediated neuronal differentiation. *Neurochemical Res.* 1995; 20: 372.
- 10) Bogenmann E, Matsushima H, Torres M. Constitutive N-myc gene expression inhibits trkA mediated neuronal differentiation. *Oncogene* 1995; 10: 1915-1925.

#### II. 総説

- 1) 衛藤義勝, 津田 隆, 長谷川頼康. MLD の遺伝子異常. *臨床 DNA 診断法.* 1995; 312-4.
- 2) 衛藤義勝. 特集“遺伝子治療”. 遺伝子治療の理論と臨床的展開. *医学のあゆみ.* 1995; 175: 642-5.
- 3) 大橋十也. Gaucher 病に対する遺伝子治療. 診断と治療. 1995; 83(4): 691-6.
- 4) 吉村邦彦. Cystic fibrosis に対する遺伝子治療. *医学のあゆみ.* 1995; 175(9): 150-5.
- 5) 吉村邦彦, 青木 薫, 萩原千恵子. 肺細胞と機能. 炎症性肺疾患の理解のために: 好中球. *最新医学* 1995;

### III. 学会発表

- 1) Ohashi T, Watabe K, Sato Y, Saito I, Barranger JA, Matalon R, Eto Y. Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy, First conference on Stem Cell Gene Therapy : Biology and Technology. Rockville. MA Sept. 1995.
- 2) 衛藤義勝. (シンポジウム) リポドーシスの酵素療法. 日本臨床代謝学会. 大阪. 2月.
- 3) 衛藤義勝. (ワークショップ) Neuronopathic form of Gaucher disease : cause of neurological symptoms., International Congress of Neurochemistry. 京都. 4月.
- 4) Ohashi T, Watabe K, Sato Y, Saito I, Barranger JA, Matalon R, Eto Y. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy, International Symposium ; Myelin and Myelin Forming Cells. Okazaki. July. 1995.
- 5) 吉村邦彦. ヒト好中球エラスターゼ遺伝子5'領域の53bp反復塩基配列のエンハンサー機能. 第35回日本胸部疾患学会総会. 名古屋. 1995年5月1日(日胸疾患誌1995; 33(増刊号)47)
- 6) Yoshimura K, Handelin BL, Kojima A, Tai H, Okano H. The frequent mutations of the CFTR gene are not observed in Japanese individuals with diffuse panbronchiolitis. American Lung Association-American Thoracic Society 1995 International Conference. Seattle, Washington. May 21. 1995 (Am J Respir Critic Care Med 1995; 151: A161)
- 7) 吉村邦彦. (シンポジウム) 遺伝子診断と遺伝病スクリーニング, 「嚢胞性線維症の保因者スクリーニング」. 第2回遺伝子診療研究会. 京都. 1995年8月9-11日.
- 8) Nemoto M, Mizobuchi K, Sasaki T, Tajima N. HLA-DQ association determines organ-specificity for IDDM but not for synergistic autoimmunity in IDDM and Graves' disease. 45th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Minneapolis. October.
- 9) 佐々木敬, 溝渕杏子, 根本昌実, ほか. HLAハプロタイプにもとづいたIDDMの遺伝解析. 第38回日本糖尿病学会年次学術集会. 大宮. 5月.

### IV. 著 書

- 1) 衛藤義勝. 米国における遺伝子治療の現状. 臨床遺伝学. VI. 遺伝子治療と予防. 東京: 診断と治療社, 1995: 17-25.
- 2) 吉村邦彦. 嚢胞性線維症. 臨床DNA診断法(古庄敏行, 井村裕夫, 倉田毅, 中込弥男, 岡田伸太郎, 湯

浅保仁編). 東京: 金原出版. 1995: 453-5.

- 3) 佐々木敬, 田嶋尚子. IDDMの成因に関する系統的解析法. 矢崎義雄 監修, 春日雅人, 門脇孝, ほか 編集. 分子糖尿病学の進歩—基礎から臨床まで1995—. 東京: 金原出版, 1995: 236-241.

## 悪性腫瘍治療研究部門

教授：大野 典也 (兼任)	悪性腫瘍の遺伝子治療 (調節可能プロモーターに関して)
助教授：銭谷 幹男 (兼任)	肝臓病学, 肝疾患の細胞生物学
講師：山田 順子	血液内科学
講師：菊池 哲郎 (兼任)	脳腫瘍の治療, 分子生物学

### 研究概要

腫瘍に対する治療方法の多様化を目標として下記の課題を中心に研究を開始した。

1. 腫瘍免疫療法を実現させるための基礎的研究  
従来の LAK 療法から cytotoxic T 細胞を利用する CTL 療法に期待がよせられている。また, costimulatory signal を供与する CD80/86 の発現により T 細胞の増殖・細胞障害性が増強する事が判明し, 腫瘍細胞表面の MHC class 1 に提示される腫瘍抗原と CD80 分子による CTL の活性化が解明されつつある。私たちは, 担癌個体における抗原提示細胞の関与の有無とそのサイトカインによる修飾についてマウスを使用して検討を開始した。

#### 2. 白血病細胞の分化誘導療法についての検討

現在白血病の一部に対し all-trans retinoic acid (ATRA) による分化誘導が治療としておこなわれている。白血病のみならず, 腫瘍は組織としての未分化であり活発な増殖能を有している。分化誘導の機序を解明する目的で細胞周期回転の面から検討し, 分化誘導剤あるいは抗腫瘍剤による増殖停止は cyclins の減少・消失を伴うが, cyclin dependent kinase inhibitors は一定レベルにあることを報告した。さらに急性・慢性白血病の臨床検体について G1 cyclins を始めとする細胞周期関連遺伝子の発現状況を検討し同様の結果を得, 報告した。

### 研究業績

#### I. 原著論文

1) Horiguchi-Yamada J, Nagai M, Nemoto T, Ochi K, Nakada S, Takahara S, Sekikawa T, Yamada H, Mochizuki S. Changes of G1-kinase inhibitory genes during TPA-induced monocytic differentiation. In: Waxman S, ed. Differentiation therapy. Rome: Ares-Serono Symposia Publications, 1995: 241-5.

- 2) Yamada H, Ochi K, Nakada S, Takahara S, Sekikawa T, Nemoto T, Horiguchi-Yamada J, Mochizuki S. Interferon modulates the expression of G1-TO-S controlling genes to suppress the G1-TO-S transition. In: Waxman S, ed. Differentiation therapy. Rome: Ares-Serono Symposia Publications, 1995: 227-31.
- 3) Nagai M, Yamada H, Nakada S, Ochi K, Nemoto T, Takahara S, Hoshina S, Horiguchi-Yamada J. A macrolide antibiotic, roxithromycin, inhibits the growth of human myeloid leukemia HL60 cells by producing multinucleate cells. Mol Cell Biochem 1995; 144: 191-5.
- 4) Ochi K, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Expression of G1-cyclins and cyclin A in acute myeloid leukemia. Jikeikai Med J 1995; 42: 299-308.
- 5) Yamada H, Ochi K, Nakada S, Takahara S, Nemoto T, Sekikawa T, Horiguchi-Yamada J. Interferon modulates the messenger RNA of G1-controlling genes to suppress the G1-to-S transition in Daudi cells. Mol Cell Biochem 1995; 152: 149-58.
- 6) Kikuchi T, Okuda Y, Kaito N, Abe T. Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage. Neurol Res 1995; 17: 106-8.
- 7) Kikuchi T, Nakahara S, Abe T. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) production by astrocytoma cells and its effect on tumor growth. J. Neurooncol 1996; 27: 31-8.
- 8) Zeniya M, Fukata H, Toda G: Thrombomodulin expression of sinusoidal endothelial cells in chronic viral hepatitis J Gastroenterol Hepatol 10: s77-S80, 1995.
- 9) Zeniya M, Kuramoto A, Takahashi H, et al: The present status of autoimmune hepatitis and its heterogeneity. In: Yamanaka M, et al, eds. Progress in hepatology I. Excerpta Medica, Amsterdam, 1995: 101-18.
- 10) 都野晋一, 銭谷幹男. C 型慢性肝炎門脈域リンパ球集簇の免疫組織化学的検討と polyclonal B cell activation 日本臨床 1995; 53 (増刊号): 635-41.
- 11) 石川智久, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎の病理組織像. 病理と臨床 1995; 13: 1241-50.
- 12) 原 正樹, 銭谷幹男, 相澤良夫 ほか. ウイルス慢性肝炎における Clq および C3d 結合血中免疫複合体の検討. 肝臓 1995; 36: 392-3.
- 13) 穂苅厚史, 江角浩安, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. ヒト誘導型一酸化窒素合成酵素 (NOS)cDNA のクローニ

ング並びに肝組織における発現。日本臨床代謝学会記録 1995; 32: 64-5.

- 14) 奥秋 靖, 宮崎 寛, 深田弘幸, 大川康彦, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, ほか. 阻血再灌流誘導肝障害に対する (E)-3-[2-(5, 6-Dimethoxyl-3-methyl-1, 4-benzoquinolyl)]-2-nonyl propenoic acid の効果. 医学と薬学 1996; 34: 703-9.
- 15) 高橋宏樹, 蔵本暁, 原正樹, 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎における肝内浸潤 T 細胞クロナリティーの解析とその臨床的意義. 日臨免誌 1995; 18: 708-12.
- 16) Joki T, Nakamura M, Ohno T. Activation of the radiosensitive EGR-1 promoter induces expression of the herpes simplex virus thymidine kinase gene and sensitivity of human glioma cells to ganciclovir. Human Gene Therapy 1995; 6(12): 1507-13.
- 17) Nakamura M, Yoshida K, Terada M, Kunimoto S\*, Takeuchi T\* (\*Insitute of Microbiol Chemistry), Ohno T. Eulicin inhibits human immunodeficiency virus infection and replication. Antibiot (Tokyo) 1995; 48: 1362-63.
- 18) Joki T, Nakamura M, Yoshida K, Kunimoto S (Insitute of Microbiol Chemistry), Namiki Y, Abe T, Ohno T. Modification of doxorubicin molecule enhanced the early growth response gene 1 promoter activity. Jikeikai Med J 1996; 43(1): 1-7.
- 19) Namiki Y, Takahashi T, Ohno T. Tumor selective gene transduction by intraperitoneal administration of cationic liposomes. Jikeikai Med J 1996; 43(1): 9-21.

## II. 総 説

- 1) 銭谷幹男. 薬物性肝炎. 医薬ジャーナル 1995; 31: 2003-7.
- 2) 銭谷幹男. インターフェロンの副作用と対処. Modern Medicine 1995; 2: 291-4.
- 3) 銭谷幹男. HCV 関連マーカー優性自己免疫性肝炎 (AIH) の臨床像, 免疫遺伝学的背景. 日本臨床 (増刊号分子肝炎ウイルス病学) 1995; 877-84.
- 4) 銭谷幹男. 類洞壁細胞の分泌するサイトカインと肝の病体. BIO Clinica 1996; 1: 109-13.
- 5) 銭谷幹男: 日本人の自己免疫性肝炎は海外とどう異なるか. Medicina 1996; 33: 560-2.
- 6) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎. 日本臨床 (増刊 領域別症候群, 肝胆道症候群 (下)) 1995; 526-33.
- 7) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 肝と免疫 Annual Review 1995; 208-14.

- 8) 銭谷幹男, 高橋宏樹. 肝細胞障害のサイトカインによる制御. Mebio 1995; 12: 38-44.
- 9) 大野典也. 感染症の遺伝子治療. 遺伝 1995; 49(5): 30-6.
- 10) 大野典也. 悪性腫瘍の遺伝子治療. 岐阜医師会雑誌 1995; 8(1): 31-6.

## III. 学会発表

- 1) Horiguchi-Yamada J, Nemoto T, Ochi K, Takahara T, Yamada H. Changes of G1-kinase inhibitory genes during the TPA-induced monocytic differentiation. The 6th Conference of Differentiation Therapy. Israel. June.
- 2) 山田順子, 山田 尚. 白血病細胞の TPA による分化誘導と G1 期関連遺伝子の動態. 第 54 回日本癌学会総会. 京都. 10 月.
- 3) 山田順子, 岩瀬さつき, 越智慶子, 関川哲明, 高原忍, 山田 尚, ほか. 慢性型リンパ性白血病での G1 期関連遺伝子の発現. 第 37 回日本臨床血液学会総会. 京都. 10 月.
- 4) 大橋隆明, 金中金玉, 国元節子 (微生物化学研究所), 浜田 雅 (微生物化学研究所), 竹内富雄 (微生物化学研究所), 大野典也. HIV-1 逆転写酵素阻害物質の精製と性質. 第 9 回日本エイズ学会総会. 大阪. 11 月.
- 5) Takahashi T, Namiki Y, Nakamura M, Ohno T. Gene therapy with radio inducible promoter EGR-1 activated by radioisotope that located to pancreatic cancer. 第 1 回遺伝子治療学会. 東京. 5 月.
- 6) Namiki Y, Takahashi T, Nakamura M, and Ohno T. Selective *in vivo* transfection for tumor tissues after intraperitoneally cationic liposomes administration. 第 1 回遺伝子治療学会・東京・5 月
- 7) 高橋 珠, 並木禎尚, 中村真理子, 大野典也. EGR-1 promoter 利用による膀胱癌の放射線, 遺伝子治療開発のための基礎研究. 第 54 回日本癌学会総会. 京都. 10 月.
- 8) 並木禎尚, 高橋 珠, 中村真理子, 大野典也. カチオニックリポソームの腹腔内投与による腫瘍特異的 *in vivo* トランスフェクション. 第 54 回日本癌学会総会. 京都. 10 月.
- 9) 高橋 珠, 川上憲司, 望月幸夫, 並木禎尚, 中村真理子, 大野典也. EGR-1 promoter 利用による膀胱癌放射線遺伝子療法. 第 34 回放射線学会生物部会.

## IV. 著 書

- 1) 銭谷幹男. 肝硬変肝細胞癌の画像診断. 肝硬変肝癌の臨床. 大阪: 永井書店, 1995: 53-62, 65-70.

## 分子細胞生物学研究部門

教授：田中 寿子	病理学分野の細胞生物学
講師：幡場 良明	細胞，組織の微細立体構造
講師：小幡 徹	生化学，内分泌学
講師：山口 正視	微生物の微細形態
講師：石岡 憲昭	中枢神経系糖タンパク質の研究
佐々木博之	細胞生物学

### 研究概要

#### I. Cytokine 遺伝子導入による腫瘍特異的 CTL の誘導

近年，遺伝子工学的技術により Cytokine の遺伝子を培養癌細胞に導入し，TIL (腫瘍浸潤リンパ球) と *in vivo* で共培養することにより癌特異的 CTL (細胞障害性リンパ球) を誘導する試みがなされている。ヒト癌細胞と TIL にこの考え方を応用した。

癌組織より分離した癌細胞に抗原認識と活性化に各々必須な B7 と IL2 の遺伝子を lipofectin 法で導入した。その結果，初期培養のヒト腺癌細胞への導入は不可能であり，樹立腫瘍細胞株への導入を余儀なくされた。3 種の腺癌細胞株に上記遺伝子それぞれ或るいは両者を導入し，IL2 の産生クローン，B7 発現クローン，両者導入クローンを確立した。しかし導入効率は 0.1% 以下で極めて低かった。これらのクローンでは導入遺伝子の軽度の修飾や，導入に伴う接着性の異常により形態学的変化が観察された。TIL の細胞障害性は B7+ 株で最も強く，その他の導入株でも野生株より強い障害性が誘導できた。

ヌードマウスへの腫瘍細胞移植実験では導入株の増殖抑制が見られ，SCID マウスへの移植では B7+ 株はマウス NK 細胞を活性化して増殖できない事が明らかになった。以上のように B7, IL2 の発現が CTL 誘導に有効な傾向が見られるが，臨床応用には，初期培養細胞への導入方法と TIL の増殖方法の改善が今後必要である。(微生物第一，分子遺伝学研究部門との共同研究)

#### II. 哺乳動物脾臓の濾胞辺縁帯と濾胞辺縁洞の走査電顕的検討

各種哺乳動物，食虫類(ジャコウネズミ，モグラ)，齧歯類 (マウス，ハムスター，スナネズミ，ハタネズミ，ラット，モルモット)，重歯類 (ウサギ)，食肉類 (フェレット，ネコ) およびニホンザル脾臓の濾胞辺縁帯と濾胞辺縁洞の微細構築を走査電顕に

よって比較検討した。濾胞辺縁帯はリンパ濾胞の外縁と赤脾髄の境界に認められ，その発達状況や構造は動物種類により異なり，齧歯類，重歯類では良く発達し，食肉類では発達が悪かった。食虫類やニホンザルでは齧歯類，重歯類と食肉類の中間の発達を示した。濾胞辺縁洞は濾胞外縁部を包み，濾胞内動脈の末梢が濾胞辺縁洞と吻合していた。濾胞辺縁洞は齧歯類で良く発達し，重歯類，食虫類ではやや発達していたが，食肉類やニホンザルには認められなかった。濾胞辺縁洞の濾胞辺縁帯側の内皮には間隙構造が認められ，濾胞内動脈の末梢血はこの間隙を通して濾胞辺縁帯に漏出するものと考えられる。

#### III. プラズマ重合急速凍結レプリカ法による生物試料の観察

プラズマ重合レプリカ法は，日本で発明された高分解能レプリカ法である。一方，急速凍結法は生物の微細構造を生きた状態で最も近い状態で観察できる固定法である。我々は，この 2 つの方法を組み合わせ，生物試料の観察に応用した。T4 バクテリオファージをこの方法で観察すると，頭部は六角形をしていた。また，尾鞘の横縞が観察できるので，このレプリカの解像力は，3.6 nm 以下であると思われる。B 型肝炎ウィルスコア粒子を球形を呈し，その中心は穴があいていることが確認できた。以上のことからプラズマ重合急速凍結レプリカ法は，生物試料を天然の形態を保持したまま高分解能で観察する手段として有用であると結論される。

#### IV. ヒト培養肥満細胞誘導とその細胞特性の解析

この肥満細胞のアレルギーにおける調節機構を解析するためヒト臍帯血より，幹細胞因子，IL6, PGE2 を用いて，ヒトの肥満細胞を誘導した。臍帯血より採取したリンパ球を，上記因子とともに培養すると，約 5 週間で混入していたマクロファージ等は死滅し，8 週頃には約 80 から 90% が，肥満細胞となった。細胞はメイ-ギムザ染色で，細胞内に好塩基性顆粒が観察され，それらは総て肥満細胞の標識酵素であるトリプターゼを含むことが免疫染色法により確認された。ほぼ 100% が肥満細胞となる 10 から 12 週の細胞を用いて IgE-抗 IgE 刺激による PGD2 の産生を，ガスクロマト質量分析法で定量した結果，この細胞は約 500 pg/1 万細胞当りの PGD2 を産生することが明らかになった。また種々の抗アレルギー薬の検定を行ったところ，既報にくらべて最高で 1 万倍位の高感度 (低濃度での反応) を示し，従来のヒト肥満細胞として組織より酵素処理により得られ



る細胞より、障害の少ない細胞で *in vitro* の反応が行えることが示唆された。

## V. 神経様突起伸長に伴う細胞応答に関する研究

神経回路網形成に関与するタンパク質を Con A 結合性と神経系培養細胞の形態変化を指標に分離分析してきた。その過程で、ヒト神経芽細胞腫由来の細胞 IMR32 が動物細胞増殖促進因子 (ダイオ GF21) により特徴的に神経突起を伸長することを見出した。この現象を神経回路網形成における神経系細胞の分化誘導の一つのモデルと考え、細胞応答に対する細胞内および膜タンパク質の変動を二次元電気泳動法により分析した。細胞内タンパク質は、特徴的な変化を示さなかったが、膜タンパク質では、等電点 (pI) 9~11, 分子量 (MW) 20 K~45 K の領域と pI 6.5~9.5, MW 10 K~20 K の領域に大きな変化を示した。特に低分子量領域で、少なくとも 15 個のタンパク質スポットが新たに出現し、pI 9~11, MW 25 K~70 K の強塩基性領域に強いリン酸化を示す 4 個の特徴的なタンパク質スポットを同定した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Koike R (医科歯科大), Nishimura T (東京臨床研), Yasumizu R (関西医大), Tanaka H, Hataya Y, Watanabe T (東大・医科研), et al. The splenic marginal zone is absent in alymphoplastic aly mutant mice. *Eur J Immunol* 1996; 26: 669-75.
- 2) Maruyama K\*, Takatsu A\* (\*法医学教室), Obata T. The quantitative analysis of inhalational anaesthetics in forensic samples by gas chromatography/mass spectrometry/ selected ion monitoring. *Biomed Chromatogr* 1995; 9: 179-82.
- 3) Nagakura T\*, Yasuda H\* (\*小児科学教室), Obata T, Kammuri M,\* et al. Major dermatophagoides mite allergen, Der I, in soft toys. *Clin and Exp Allergy* 1996; 26: 585-9.
- 4) Ishioka N, Sato J, Nakamura J, Ohkubo T, Takeda A, Kurioka S. In vivo modification of GABA<sub>A</sub> receptor with a high dose of pyridoxal phosphate induces tonic-clonic convulsion in immature mice. *Neurochem Int* 1995; 26: 369-373.
- 5) Ishioka N, Kurosu Y (JASCO), Tomaru K, Nataka Y, Saito M, Kogure, T, et al. A genetic variant and structural characterization of human serum albumin. *Chromatography* 1995; 16: 231-6.

### II. 総説

- 1) 田中寿子, 桑島成央. 脾臓における接着分子発現. *血管と内皮* 1995; 5: 33-42.
- 2) 山口正視. B型肝炎ウィルスコア粒子の電子顕微鏡学的研究. *電子顕微鏡* 1995; 30: 97-105.
- 3) 山口正視. B型肝炎ウィルスの超微構造. *細胞* 1995; 27: 457-61.
- 4) 永倉俊和(小児科学教室), 小幡 徹. 血中化学伝達物質 (ヒスタミン・プロスタグランディン・ロイコトリエン・トロンボキサン). *アレルギーの臨床* 1995; 15: 401-5.
- 5) 石岡憲昭, 黒須泰行 (JASCO). キャピラリー電気泳動によるヒト血清タンパク質の臨床化学分析—臨床医学への新しいアプローチ—. *Chromatography* 1995; 17: 7-18.

### III. 学会発表

- 1) 田中寿子, 斉藤三郎, 鈴木昭男, 坂倉照子 (三重大学). 白脾髄周辺帯細網織の特異性とリンパ球ホーミングへの関与の可能性. 第 84 回日本病理学会総会. 名古屋. 4月.
- 2) 田中寿子, 幡場良明, 荒井久子, 松本恵美, 福島 統. 白脾髄周辺帯細網織の表現型の特異性と機能的意義. 第 51 回日本電子顕微鏡学会学術講演会. 堺. 5月
- 3) 渡辺美智子, 田中寿子, 中村純多, 高橋宏樹, 銭谷幹男, 大野典也. 培養上清中に高値の CEA, CA19-9 を分泌する胆管癌患者由来細胞株. 第 54 回日本癌学会総会. 京都. 9月
- 4) 幡場良明. 医生物試料におけるチャージアップとその防止法. 日本電子顕微鏡学会 SEM 研究部会. *Scan Tech 95'*. 箱根. 9月
- 5) 山口正視, 菅原敬信\*, 溝上 寛\* (\*化血研). 酵母で生産した B 型肝炎ウィルス表面抗原の氷包埋法による観察. 第 51 回日本電子顕微鏡学会学術講演会. 堺. 5月 [*J Electron Microsc* 1995; 44: 262]
- 6) 山口正視. T4 フェージのプラズマ重合凍結レプリカの電子分光結像法による観察. 第 2 回電子分光結像法ワークショップ. 伊豆稲取. 7月
- 7) 山口正視. ウィルス構造解析のための氷包埋法. 日本電子顕微鏡学会関東支部第 20 回講演会. 東京. 3月 [予講集 p. 37-38]
- 8) Maruyama K\* (\*法医学教室), Obata T, Shigetani A\*, Takatsu A\*. Methamphetamine-like substance appears in normal preparation of forensic analysis. 3rd Int. Symp. on Applied Mass Spectr. in the Health Science. Barcelona, Spain 7月
- 9) 小幡 徹, 永倉俊和\*, 正木拓朗\*, 前川喜平\* (\*小児科学教室), 山下幸和 (日本化薬). プロスタグランディン—定量分析法による細胞特性解析の試み. 第

20 回日本医用マスペクトル学会, 名古屋, 9 月[講演集 1995; 20: 89-92]

- 10) 永倉俊和\* (\*小児科学教室), 小幡 徹, 山下幸和 (日本化薬), 正木拓朗\*, 前川喜平\*. ヒト臍帯血由来培養マスト細胞からの  $9\alpha$ - $11\beta$  PGF<sub>2</sub> の遊離. 第 45 回日本アレルギー学会, 10 月
- 11) 石岡憲昭, 佐藤淳子. ウシ脳 ConA 結合性糖タンパク質中に存在する強疎水性タンパク質とその PC12 細胞に対する影響. 第 38 回日本神経化学会, 京都, 7 月 [神経化学 1995; 34: 276-277]
- 12) 石岡憲昭, 黒須泰行 (日本分光), 斉藤 充, 佐藤淳子. PC12 細胞の分化と生存に関するウシ脳糖タンパク質の分離分析. 第 68 回日本生化学会, 仙台, 9 月
- 13) 石岡憲昭, 佐藤淳子, 斉藤 充, 黒須泰行 (日本分光). キャピラリー電気泳動を利用したヒト血清アルブミン遺伝子変異の同定. 第 46 回日本電気泳動学会総会, 姫路, 10 月

#### IV. 著 書

- 1) 田中寿子. 腎の毒性病理. 日本毒科学会 谷村 孝, 榎本 真編. 毒科学の基礎と実際 I. 東京: 薬業時報, 1995: 145-203

## 分子遺伝学研究部門

教 授: 桜井 進 菌対外毒素蛋白およびリボソーム RNA 遺伝子の分子遺伝学  
講 師: 鈴木 仁 分子遺伝学, 遺伝子解析

### 研 究 概 要

分子遺伝学研究部門ではリッター病, 膿痂疹の病原因子である黄色ブドウ球菌表皮剥脱毒素遺伝子の解析や真核生物におけるリボソーム遺伝子の進化について研究を行っている。

#### I. RPLA 法による黄色ブドウ球菌表皮剥脱毒素 A ならびに B の簡易検出法

昨年度は表皮剥脱毒素 A (ETA) ならびに B (ETB) をそれぞれコードする遺伝子 eta, etb を迅速に且つ, 同時に検出する PCR 法を確立した。本年度は精製 ETA ならびに B をリガンドとしたアフィニティークロマトによって分離したウサギ抗 ETA-IgG, 抗 ETB-IgG をそれぞれ結合したポリスチレンラテックス粒子を調製し, 被検菌の培養上清を用いて簡易に ETA, ETB を検出する方法を確立した。本法の検出感度は, 精製した ETA, ETB を用いた場合, 0.2 ng であり, enzyme-linked sorbent assay (ELISA 法) に相当する感度であった。ラジオイムノアッセイ (RIA 法) や ELISA 法は感度において優れているが操作が煩雑である。

今回, 開発した逆受身ラテックス凝集反応 (reversed passive latex agglutination: RPLA 法) を応用した ETA, ETB 検出キットは, 現行の種々の検出法に比較して, より簡易に比較的短時間で ET を検出できることから, 迅速な診断法としての PCR 法と共に ET の簡便な診断法として役立つものと考えられる。

#### 日本産野生ネズミ類の起源

日本列島には 13 種ほどの在来ネズミ類が生息するが, その起源や遺伝的変異についてはほとんど明らかにされていない。そこで複数の DNA マーカーを用いて, アカネズミ, ヒメネズミ, エゾチャネズミ, ムクゲネズミ, ヒメヤチネズミ, スミスネズミ, ヤチネズミ, ケナガネズミ, アマミネズミ, の合計 9 種比較した。その結果, 調べたすべての種においてその祖先は第四紀中期以降も引き続き大陸の集団との遺伝的交流があった可能性が示唆された。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Sakurai S, Suzuki H. New evidence showing that the Tyr-157 and -159 residues of staphylococcal exfoliative toxin B are essential for its toxicity and antigenicity. *Jpn J Med Sci Biol.* 1995; 48: 269-70.
- 2) 桜井 進. 'とびひ'の病原因子: 黄色ブドウ球菌表皮剝脱毒素と毒素の産生調節. *日本細菌学雑誌* 1996; 50: 813-22.
- 3) 河野 緑, 町田勝彦, 桜井 進. 黄色ブドウ球菌表皮剝脱毒素の簡易検出法について. *臨床病理*. 1996 (投稿中)
- 4) 桜井 進, 鈴木 仁. Staphylococcal exfoliative toxin serotype B の表皮剝脱毒素と Tyr-157 および Tyr-159. 第 42 回毒素シンポジウム予稿集 1995; 65-67.
- 5) Suzuki H, Sakurai S, Matsuda Y. Rat 5SrDNA spacer sequences and chromosomal assignment of the genes to the extreme terminal region of chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet* 1996; 72: 1-4.
- 6) Suzuki H, Wakana S, Yonekawa H, Moriwaki K, Sakurai S, Nevo E. Variations in ribosomal DNA and mitochondrial DNA among chromosomal species of subterranean mole rats. *Mol Biol Evol* 1996; 13: 85-92.

### II. 学会発表

- 1) 今西健一(東京女子医大・微生物免疫), 加藤秀人(東京女子医大・微生物免疫), 季暁宇(東京女子医大・微生物免疫), 桜井 進. 細菌性スーパー抗原としての黄色ブドウ球菌外毒素 exfoliative toxin A. 第 69 回日本細菌学会. 福岡. 3月.
- 2) 桜井 進, 鈴木 仁. Staphylococcal exfoliative toxin serotype B の表皮剝脱毒素と Tyr-157 および Tyr-159. 第 42 回毒素シンポジウム. 久留米. 8月.

## 分子免疫学研究部門

講師: 斉藤 三郎 免疫学, アレルギー学

### 研究概要

#### I. 潜在的 IL-4 産生能と IgE 応答性の相関

IgE 産生能から, マウスは高 IgE 応答性と低 IgE 応答性の系統に分けられる。これらの IgE 応答性の違いが, どのような因子によって規定されるのかは明かでない。そこで, 胸腺, 末梢レベルの intrinsic な IL-4 産生能との関連性に着目した。その結果, IL-1 反応性および IL-4 産生能と IgE 応答性が強く相関することが明かとなった。これに対し, IL-2, IL-5 産生能は, これらの系統間で差が認められない。このことは, 本来備わっている IL-4 産生能が IgE 応答性を規定している可能性を示唆する。特に, IL-1 に反応して IL-4 産生に至るまでの経路に IL-4 産生調節因子の存在が示唆された。

#### II. T 細胞の分化と T 細胞エピトープ

リンホカインの産生能から, 分化した CD4 陽性 T 細胞は IL-2 や IFN- $\gamma$  を主に産生する Th1 タイプと, IL-4, IL-5 を主に産生する Th2 タイプに区別される。機能の異なった T 細胞の誘導にエピトープが関与するか検討するために, 同系マウスに同一抗原を免疫し, Th1, Th2 に分化させうる in vivo の実験系を確立した。次に, これらマウスの T 細胞エピトープを同定した結果, Th1, Th2 タイプの T 細胞が認識するエピトープ部位に差異は認められなかった。すなわち, Th1, Th2 への分化に抗原のエピトープは関与せず, 他の因子が重要であることが明かとなった。

#### III. スギ花粉抗原の T 細胞エピトープの同定

マウス, ヒト, サルにおいて, スギ花粉の T 細胞エピトープを同定した。また, MHC との関連性も明かとなった。現在, MHC と結合するエピトープのモチーフについて解析している。さらに, これらのエピトープを用いた免疫寛容誘導を試みている。

#### IV. T 細胞の反応性を用いたヒノキ花粉主要抗原の解析

ヒノキ花粉の主要アレルゲンは主に 3 つ存在するが, 未だにこれらのアミノ酸配列は明かとなっていない。スギ花粉抗原との交差反応性の点からも抗原解析が望まれている。これらの主要アレルゲンを分

離し、ヒノキ花粉主要アレルゲン特異的 T 細胞株との反応性を検討した結果、これら 3 つの主要アレルゲンは T 細胞レベルにおいて異なる抗原であることが判明した。

#### 学会発表

- 1) 斎藤三郎。(シンポジウム) スギアレルゲンの T 細胞エピトープに対する免疫応答. 第 45 回日本アレルギー学会総会. 東京, 10 月. [アレルギー1995; 44(8): 842]
- 2) 山口浩史, 斎藤三郎, 田中寿子, 野原 修, 片山 昇, 小澤 仁, ほか. 精製ヒノキ花粉抗原に対するヒト T 細胞の反応性. 第 45 回日本アレルギー学会総会. 東京, 10 月. [アレルギー1995; 44(8): 1005]
- 3) 渡辺直熙, 斎藤三郎, 松田浩珍(農工大)大友弘士. 寄生虫感染による IgE 産生と肥満細胞. 第 45 回日本アレルギー学会総会. 東京, 10 月. [アレルギー1995; 44(8): 912]
- 4) 斎藤三郎, 田中寿子, 今井 透, 白石明郎(三共), 谷口美文(林原生化研), 上参郷慶一(中外). スギアレルゲン T 細胞エピトープと HLA-DR タイプとの相関. 第 25 回日本免疫学会総会. 福岡, 11 月. [日本免疫学会総会 学術集会記録 1995; 25: 197]
- 5) 片倉 賢, 斎藤三郎, 熊谷正広, 渡辺直熙, 大友弘士. *Leishmania amazonensis* に対するマウスの感染抵抗遺伝子の解析. 第 64 回日本寄生虫学会大会. 浜松, 4 月. [寄生虫学雑誌 1995; 44: 46]
- 6) Saito S, Saito T, Imai T, Nohara O, Hino K, Taniguti Y, et al. Direct analysis of T cell epitopes on Cry j 2 from PBMC of Japanese cedar pollinosis patients. The 9th International Congress of Immunology. San Francisco. July.

## 医学情報センター分室

教授: 桜井 進 菌体外毒素の分子生物学,  
特に細胞毒性に関する研究

### 研究概要

培養細胞研究室では、培養細胞を実験材料とする学内の研究者に、十分に品質管理された細胞を安定に供給することを主たる業務としている。平成 7 年度における細胞の汚染検査を含めた保存依頼件数 5 件, 保存依頼件数 7 件, 汚染検査依頼件数 3 件であった。

#### I. *Staphylococcal exfoliative toxin serotype A* に対するモノクローナル抗体

精製した黄色ブドウ球菌表皮剥脱毒素血清型 A を BALB/C マウスに接種し、その脾細胞と NS-1 細胞でハイブリドーマを作製した。血清型 A 毒素 (ETA) の N 末端 Glu から 167 残基目の Val までの C 末端欠変異毒素を抗原とした ELISA によってハイブリドーマ gF9 が産生するモノクローナル抗体は、この領域と結合し、ハイブリドーマ eH8 はこの領域と結合せずに生毒素 ETA と結合することから、eH8 単クローン抗体は ETA の 168 残基目の Asn から後流 242 残基目の C 末端 Glu の領域に結合すると推定した。また生毒素 ETB を抗原としたとき、eH8 の結合は見られず、gF9 単クローン抗体の ETB における認識部位、特に 155, 157, 159 残基目の Tyr についてその変異毒素を用いて解析中である。

## 神経科学研究部・神経病理研究室

教授：田中 順一 神経病理  
講師：渡部 和彦 神経病理  
講師：福田 隆浩 神経病理

### 研究概要

#### I. 大脳皮質のLewy小体とその病理学的背景

大脳皮質の神経細胞内に現れるエオジン好性の封入体、いわゆる皮質Lewy小体は高齢者のパーキンソン病のほかに痴呆性および非痴呆性の疾患でも見つかるとは、その頻度は低くない。とくに痴呆を伴う場合、臨床および病理学的な位置付けが十分に確定したとはいえない。われわれは臨床および病理診断にかかわらず大脳皮質に1個以上のLewy小体が見つかった22剖検例について検索した。

皮質Lewy小体は島葉に好発し、次いで側頭葉の横側頭回、上側頭回、下側頭回、海馬傍回、帯状回、前頭葉、頭頂葉に多かった。その部位の皮質では多少とも神経細胞が脱落し、グリア細胞が増加した。びまん型の老人斑が散見されたが、NFTはむしろ目立たず、これらの病変の程度はLewy小体の数と相関しなかった。これらの症例は病理学的にパーキンソン病のほかにSDAT、脳梗塞、脳出血や正常範囲の老年変化まで、その背景は多様であり、Lewy小体は痴呆の発現と必ずしも関与しないように思われる。また、症状が認められなかった症例の全てが潜在性または発病前の状態にあったとは考え難く、疾患単位として臨床病理学的な診断基準の確立が急がれる。

#### II. シュワン細胞におけるglial cell line-derived neurotrophic factor mRNAの発現調節

シュワン細胞におけるglial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNAの発現調節について、種々のマウス培養系からtotal RNAを抽出し、RT-PCRにより検討した。また、GDNF mRNAの比較定量として、competitive RT-PCRを行った。RT-PCRでは生後4-6週齡ICRマウス後根神経節組織および同培養短期・長期、不死化(MS1, IMS32)シュワン細胞株のいずれにおいてもGDNF mRNA transcriptsの発現を認めた。IMS32細胞のGDNF mRNA発現は、dibutyryl cyclic AMP, forskolin, staurosporine, H7, calphostin Cによりdownregulateされ、phorbol 12-myristate 13-acetate, A23187, ionomycinによりupregulate

された。以上からGDNF mRNA transcriptsは培養マウス・シュワン細胞において安定に発現されており、その発現はprotein kinase A, Cの双方を介して制御されていると考えられた。

#### III. 神経変性疾患に出現するgranulo-reticular spheroid bodyの免疫組織化学的検討

神経変性疾患に出現する直径5~50 $\mu$ mの円形あるいは卵円形のgranulo-reticular spheroid body (GRSB)を免疫組織化学的に検索した。高密度の顆粒成分よりなるcompact GRSBはneurofilamentやMAP-2, tau, ubiquitin, ubiquitin carboxy-terminal hydrolaseが陽性であり、粗な顆粒と細網成分よりなるloose GRSBは周囲と内部にGFAP陽性のグリア線維が存在し顆粒のneurofilament陽性率は低下しており、compact GRSBに比べより変性の進行した状態であることが示唆された。

#### IV. 筋萎縮性側索硬化症の脊髄病変におけるマクロファージの免疫組織化学的検討

臨床病理学的に筋萎縮性側索硬化症(ALS)と診断された7剖検例の脊髄病変について、神経細胞脱落、軸索障害、髄鞘脱落、グリオシスの程度をhematoxylin & eosin, Klüver-Barrera染色およびneurofilament, GFAP, myelin basic protein免疫組織化学的に判定し、病変部のマクロファージをCD68免疫染色にて観察した。神経細胞や軸索、髄鞘の脱落やグリオシスの観察される脊髄にCD68陽性細胞が増加していた。上位運動神経系と下位運動神経系の間でCD68陽性細胞数の有意な相関関係が存在した。CD68免疫染色はホルマリン固定パラフィン封入標本でも染色が可能である。CD68陽性細胞の量的分析によりALS脊髄病変の評価が可能であった。

#### V. トキソプラズマ胎内感染実験による脳形成障害の研究

トキソプラズマ胎内感染実験を行い胎齡16日および18日の胎仔脳前頭皮質について検討した。その結果、実験群の大脳皮質は各層が菲薄であり、皮質構築は未熟であった。PCNA標識率から脳室層が高い細胞増殖能を持続していることが示唆された。 $\beta$ -tubulin免疫染色では皮質板の神経細胞の染色性から細胞分化の遅れが推察された。TUNEL法では対照群に陽性細胞が散見され、実験群にはやや増加しているように思われた。トキソプラズマ胎内感染で生じた胎仔の大脳低形成には皮質形成の遅延および

アポトーシスの亢進が関与している可能性が示された。

## VI. その他

1) 教授田中順一は平成7年11月18日に東京で開催された第49回関東臨床神経病理懇話会の会長をつとめた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Watabe K, Fukuda T, Tanaka J, Honda H, Toyohara K, Sakai O. Spontaneously immortalized adult mouse Schwann cells secrete autocrine and paracrine growth-promoting activities. *J Neurosci Res* 1995; 41: 279-90.
- 2) Fukuda T, Tanaka J, Watabe K, Minamitani M. Granulo-reticular spheroid bodies appearing in various neurodegenerative diseases are immunohistochemically made up of neuronal components. *Jikeikai Med J* 1995; 42: 87-92.
- 3) Minamitani M, Tanaka J, Suzuki Y. Pathomechanism of cerebral hypoplasia in experimental toxoplasmosis in murine fetuses. *Early Hum Dev* 1996; 44: 37-50.
- 4) 福田隆浩, 田中順一. パーキンソニズム誘起物質と神経細胞毒性-2-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 投与実験の免疫組織化学. *医学のあゆみ* 1995; 172(2): 145-8.
- 5) 福田隆浩, 渡部和彦, 田中順一. 筋萎縮性側索硬化症の脊髄病変におけるマクロファージの免疫組織化学的検討. *慈恵医大誌* 1996; 111(2): 183-8.
- 6) 田中俊英, 安江正治, 阿部 聡, 高橋浩一, 阿部俊昭, 田中順一, ほか. 頭蓋内多発転移と脊髄播種をきたした gliosarcoma の1例. *慈恵医大誌* 1995; 110(1): 141-6.
- 7) Ohashi T, Watabe K, Sato Y, Saito I, Barranger JA, Eto Y. Successful transduction of oligodendrocytes and restoration of arylsulfatase A deficiency in metachromatic leukodystrophy fibroblasts using an adenovirus vector. *Gene Ther* 1995; 2: 443-9.
- 8) 細谷龍男, 本田英比古, 重松 隆, 酒井 紀, 渡部和彦, 田中順一, ほか. 下位運動ニューロン兆候を主とした脊髄性筋萎縮症と思われる筋萎縮性側索硬化症の1剖検例. *慈恵医大誌* 1995; 110(1): 147-52.
- 9) 沢内 聡, 村上成之, 小川武希, 阿部俊昭, 福田隆浩, 田中順一, ほか. 頭蓋内に播種性転移をきたした脊髄退形成星細胞腫の1剖検例. *慈恵医大誌* 1995; 110

(6): 1005-9.

- 10) 中林治夫, 鈴木正彦, 石井隆幸, 渡邊禮次郎, 鈴木正章, 福田隆浩, ほか. 進行性の痴呆を呈した男性. *慈恵医大柏医誌* 1995; 2(1): 39-40.
- 11) 田中順一, 南谷幹之, 福田隆浩, 渡部和彦. トキソプラズマ胎内感染実験による脳形成障害の研究—大脳皮質神経細胞の分裂能および分化度—. *厚生省精神・神経疾患委託研究(竹下班)「脳形成障害の成因と予防に関する研究」*平成6年度研究報告書 1995; 11.
- 12) 田中順一, 福田隆浩, 渡部和彦. MPTP 投与マウスにおける L-DOPA と Bromo-criptine の黒質神経細胞に及ぼす影響. *厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究(柳澤班)*. 平成6年度研究報告書 1995; 91-4.
- 13) 田中順一, 渡部和彦, 福田隆浩, 本田英比古, 豊原敬三, 酒井 紀. シュワン細胞の発現する神経栄養因子に関する検討. *厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究(柳澤班)*. 平成6年度研究報告書 1995; 122-4.

### II. 総説

- 1) 田中順一, 上野エリ子. 高齢者のパーキンソン病①—痴呆を伴う類縁疾患—. *老年期痴呆* 1995; 9(2): 123-6.
- 2) 田中順一, 上野エリ子. 高齢者のパーキンソン病②—運動異常を示す類縁疾患—. *老年期痴呆* 1995; 9(3): 219-22.
- 3) 田中順一, 末松直美. 百寿者の脳. *老年期痴呆* 1995; 9(4): 327-30.
- 4) 田中順一. 那須-Hakola 病. *Brain Med* 1995; 7(4): 453-6.
- 5) 福田隆浩, 田中順一. パーキンソン病の病理と薬物療法. *MR ジャーナル* 1996; 4(2): 1-5.

### III. 学会発表

- 1) Watabe K, Fukuda T, Tanaka J, Honda H, Toyohara K, Sakai O. Spontaneously immortalized adult mouse Schwann cells secrete autocrine and paracrine growth promoting activities. 15th Biennial Meeting of International Society for Neurochemistry. Kyoto. July.
- 2) Watabe K, Kim SU, Tanaka J, Sakai O. Production of neurotrophic factors in adult mouse Schwann cell culture. International Symposia of Myelin Forming Cells. Okazaki. July.
- 3) 田中順一, 福田隆浩, 渡部和彦, 南谷幹之, 末松直美, 大友英一. 高齢者のパーキンソン病の黒質緻密帯における色素神経細胞数, チロシン水酸化酵素 (TH) 陽性細胞数および TH 陽性率の検討. 第36回日本神経病理学会. 東京. 6月.
- 4) 渡部和彦, 福田隆浩, 田中順一, 本田英比古, 豊原

敬三, 酒井 紀. 不死化マウス・シュワン細胞に関する増殖・栄養因子の検討. 第 36 回日本神経病理学会. 東京. 6 月.

- 5) 福田隆浩, 渡部和彦, 田中順一. MPTP 投与マウスにおける Bromocriptine と L-DOPA の黒質神経細胞に及ぼす影響. 第 36 回日本神経学会. 名古屋. 5 月.
- 6) 福田隆浩, 南谷幹之, 渡部和彦, 田中順一. Proliferative activity and differentiation in p53- or bcl-2-overexpressed astrocytic tumor cells. 第 36 回日本神経病理学会. 東京. 6 月.
- 7) 南谷幹之, 田中順一, 前川喜平. トキソプラズマ胎内感染実験における大脳低形成の病理機序. 第 37 回日本小児神経学会. 大津. 5 月.
- 8) 南谷幹之, 福田隆浩, 渡部和彦, 田中順一, 前川喜平. トキソプラズマ胎内感染実験による脳形成障害の研究. 4. 大脳皮質の細胞増殖および分化度. 第 36 回日本神経病理学会. 東京. 6 月.
- 9) 南谷幹之, 田中順一, 前川喜平. トキソプラズマ胎内感染実験における脳形成障害の研究. 第 35 回日本先天異常学会. 東京. 7 月.
- 10) 南谷幹之, 堀田秀期, 坂井春男, 高木敬三, 田中順一, 前川喜平. MRI で腫瘍が発見された側頭葉てんかんの 1 例. 第 29 回日本てんかん学会. 別府. 10 月.

#### IV. その他

- 1) 福田隆浩. 今月の KEY WORD 「MPTP」. MR ジャーナル 1996; 4(2): 32.

## 医用エンジニアリング

教授: 高津 光洋 (兼任)	法医病理学, 医用生体工学, 医用三次元画像, 画像処理, 心臓病理の三次元的解析
助教授: 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, 薬物投与方法, 生体振動力学, 電磁環境工学
講師: 鈴木 直樹	医用生体工学, 生物工学, 医用画像工学, 超音波医学, 生物学, 古生物学, 医用三次元画像, 画像処理, 生体系のシミュレーション, 血流の四次元的解析

### 研究概要

#### I. 標的型超音波併用血栓溶解療法の開発

血栓溶解剤を静注しながら, 体表上から塞栓部近傍に的を絞った超音波照射を行い, 局所的な高効率血栓溶解を促進する新治療法を開発中。本年度は, *in vitro* 実験にて使用超音波周波数 100 kHz~300 kHz の範囲で高効率を示し, またそのパワー増加に比例する溶解率増加傾向のあることを血栓溶解重量, FDP 量で評価し再確認した。また, 陳旧化血栓(8, 12 時間)についても有用であることを確認した。(共立薬大, 脳神経外科, 内科学 4, との共同研究)

#### II. 超音波血栓形成防止法の開発

血栓形成を予防する物理的無侵襲的手法として, 経皮的超音波照射による有用性を犬 *in vivo* 実験で再確認した。(内科学 4, との共同研究)

#### III. 超音波薬物放出制御法の開発

体内埋込型微小容器内の薬物放出を超音波照射で制御する技術を開発中。微細孔容器からのインターフェロン放出に周波数特異性のあることを認めた。(共立薬大, 住友製薬(株)との共同研究)

#### IV. 脳循環動態と生体刺激

経頭蓋骨超音波ドプラ法を用いて右中大脳動脈血流を中心に測定し,  $\alpha$  波減少音楽刺激時の一過性の流速増加, また, 運動負荷時の脳血流増加率は心拍出量増加率に追従しないことを示した。

## V. 循環力学パラメータによる解析

血流波動成分のもつ wave intensity を頸動脈で無侵襲測定し、若齢者に比して高齢者では収縮早期前進波の減少及び収縮末期前進波の増加が著明なことを示した。(内科学 4, 医学情報センター, 女子医大との共同研究)

## VI. 経頭蓋超音波コンピュータ画像法の開発

経頭蓋骨超音波断層法(含カラー・ドプラ法)を元に断層面情報を自動記憶し、三次元脳血管描出法の改善を行った。

## VII. 咳の力学的解析

咳に伴う体表表面偏位を微小加速度型マイクロホンで測定し、胸部全面、背面の加速度変化を解析した。(内科学 4 との共同研究)

## VIII. 医用電子機器の電磁干渉に関する研究

医用テレメータと電気メス、携帯電話と麻酔器やペースメーカ等々との電磁的相互干渉の実態調査を行い、イミュニティー低下の原因を明らかにした。(臨床工学部, NTT ドコモとの共同研究)

## IX. 医用高次元像の応用に関する研究

無侵襲的に得た生体の形態的、機能的データを用いた医用三次元、四次元画像技術の開発並びに応用に関する研究を行っている。この成果は多くの研究項目を産みだし、1) 頸動脈、冠動脈ほか血管内腔構造の診断 2) 脳内動静脈像の立体表示 3) 超音波三次元像のリアルタイム表示 4) 放射線治療計画 5) レーザリソグラフィによる人工関節、人工血管製作 6) 筋体積計測と可動骨格モデルによる運動機能の解析等に分けられ、いずれも本学各教室および Mayo Medical School 等、他大学との共同研究として進められている。

## X. 三次元人体アトラスの製作

多数の利用者が使用可能な人体構造の三次元データベースを作成している。また、ハイビジョンと超高速光通信網を用いたデータベースの遠隔利用を準備している。

## XI. 心、血管内血流分布の四次元的可視化

ドプラ断層法により得た血流情報を仮想空間に再配置する事により心内腔血流分布を血流四次元像、つまり時間変化を伴う三次元像として表示する事を可能とし、各種心疾患の診断、人工弁の機能評価な

どに応用している。

## XII. バーチャルリアリティ (VR) による手術計画

患者から得たデータを基に構築した三次元像を画面上で切開等の手術作業を行うことができる人工現実感機能を有する高次元手術シミュレータを開発している。

## XIII. 手術支援用 VR システムの開発

手術中に術野深部の腫瘍、血管等の内部構造を超高速 3DCG でリアルタイム表示して術者に提供する、手術支援システムの開発を行なっている。

## XIV. 循環系のシミュレーションによる解析

無侵襲的、経皮的に得た血流、血圧情報を用い、コンピュータシミュレーションにより、モデルを利用する事により障害の進展予測、治療効果の判定を行なっている。現在、下肢循環系、胆道系、肝循環系のシミュレーションに関する研究を行っている。

## XV. 超音波マイクロカプセルミサイル法

血球より小さいカプセルに抗ガン剤等の薬剤を封入し、体外より照射した超音波ビームにてこれを破壊し、局所にコントロールされた薬剤投与を行う手法の研究を行っている。

## XVI. 進化に伴う脊椎動物の機能的進化の定量的解析

脊椎動物の心臓と四肢の構造的、機能的な進化を化石種と残存種を用い、定量的な解析を行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 古幡 博, 小松一祐, 古平国泰, 内田智子, 高津光洋, 菅原基晃 (女子医大). 心血管系における前・後進波パワーの無侵襲計測と加齢変化. Jpn J Med Ultrasonics 1996; 23: 93-9.
- 2) Furuhashi H, Kodaira K, Fujishiro K, Takatsu A. Evaluation of cerebral arteriosclerosis by distributed electric model reconstructed by hydraulic impedance. Stroke 1995; 26: 730.
- 3) 鈴木直樹, 高津光洋. 手術計画におけるバーチャルリアリティ. BME 1995; 9(11): 36-44.
- 4) 鈴木直樹, 服部麻木(早稲田大学), 松下 聡, 甲斐慎也(早稲田大学), 高津光洋. バーチャルリアリティを用いた外科的手術計画システムの開発. NICO-



GRAPH 論文集 1995 : 179-86.

- 5) Suzuki N, Takatsu A. Medical virtual reality system for surgical planning and surgical support. J Comput Aided Surg 1995 ; 1(2) : 54-9.
- 6) Ohashi T, Tahara T, Fujisawa K, Hoshi Y, Ito F, Suzuki N, et al. Hurler syndrome with severe complication in post-bone marrow transplantation course: Life threatening interstitial pneumonitis and hypertension. Acta Paediat Jpn 1995 ; 37 : 697-700.
- 7) Endo H (Univ. of Tokyo), Yamada T (National Science Museum), Suzuki N, Suwa G, Uetsuka K, Hashimoto O, et al. Ultrastructure of cardiac myocyte in the Asian elephant (*Elephas maximus*). J Vet Med Sci 1995 ; 57(6) : 1035-9.
- 8) 岩原 誠, 西 由嗣, 鈴木直樹, 増谷佳孝(東京大学), 土肥健純(東京大学). 三次元プロット手法を用いた臓器の立体表示. 中部大学紀要 1995 ; 2(3) : 16-21.

## II. 総 説

- 1) 古幡 博. 頭蓋内動脈. 検査と技術 1995 ; 23 : 135-138.
- 2) 古幡 博. 経頭蓋骨超音波カラードブラ診断法. Clinical Neuroscience 1995 ; 13 : 41-4.

## III. 学会発表

- 1) 林 陽子(共立薬大), 原田友恵(共立薬大), 飯島史朗(共立薬大), 木村 都(共立薬大), 古幡 博, 高津光洋, 他. 標的型超音波併用血栓溶解療法のパワー依存性. 第34回日本ME学会. 東京. 5月.
- 2) 加藤 努, 福田一郎, 中川清隆, 中條竜太郎, 古幡博, 高津光洋. 運動負荷による脳循環応答特性. 第34回日本ME学会. 東京. 5月.
- 3) 中川清隆, 中條竜太郎, 加藤 努, 福田一郎, 古幡博, 高津光洋. 聴覚刺激に対する脳循環応答特性の検討. 第34回日本ME学会. 東京. 5月.
- 4) 飯島史朗(共立薬大), 木村 都(共立薬大), 古幡博, 佐々木憲雄(住友製薬), 佐野明彦(住友製薬), 藤岡敬治(住友製薬). 薬物放出口付きリザーバ型製剤からの超音波制御ドラッグデリバリーシステムの開発. 第65回日超波会研究発表会. 福岡. 5月.
- 5) Furuhashi H, Komatsu K, Kodaira K, Fujishiro K, Sugawara M. Non-intensive evaluation of cardiac function by wave intensity at common carotid artery. 8thICDS. Sapporo. July.
- 6) 武藤 誠, 関口博仁, 漆原俊彦, 原 正忠, 望月正武, 古幡 博, 他. 低エネルギー超音波の血栓形成予防効果. 日本医工学治療学会第8回学術大会. 札幌. 2月.
- 7) 鈴木直樹, 服部麻木(早稲田大学), 内山明彦(早稲

田大学), 高津光洋. 人工現実感機能を持つ三次元手術計画システム. 第34回日本ME学会. 東京. 5月.

- 8) 鈴木直樹. (シンポジウム)バーチャルリアリティ技術の概要と医学, 救急医療への応用. 第31回日本交通科学協議会総会. 東京. 6月.
- 9) 鈴木直樹, 服部麻木(早稲田大学), 甲斐慎也(早稲田大学), 高津光洋. (シンポジウム)バーチャルリアリティによる三次元手術計画システム. 第4回日本コンピュータ外科学会. 東京. 10月.
- 10) Suzuki N, Hattori A (Waseda Univ.), Kai S (Waseda Univ.), Takatsu A. Interactive surgery planning system using virtual reality techniques. 2nd International Symposium on Computer Aided Surgery. Tokyo. Oct.

## IV. 著 書

- 1) Suzuki N. 3D visualization of human structure. Oxfordshire, Eng. : Pergamon Press, 1995 : 265-78.

## V. その他

- 1) 古幡 博. 塞栓部血流高速最開通のための標的型無侵襲超音波併用血栓溶解療法の開発. 平成6.7年文部省科学研究費補助金研究成果報告書.
- 2) 鈴木直樹. Miracle Planet へのメッセージ. Message to a Miracle Planet……the Earth. 東京 : 洛思社, 1995.

## 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のは新薬開発のための臨床試験に特に重点を置くのではなく，内科薬物治療学という広い立場で研究活動を推進することが本研究室の主旨だからである。

1) インスリン抵抗性症候群とその治療薬に関する研究

インスリン抵抗性と高血圧に関する研究では，降圧薬のインスリン抵抗性に及ぼす影響について検討している。 $\alpha_1$ 遮断薬，Ca拮抗薬，サイアザイド系利尿薬および $\alpha\beta$ 遮断薬の作用を検討してきた。現在はさらに他種の $\alpha\beta$ 遮断薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬の作用を検討している。

インスリンの細胞内カルシウムに及ぼす影響について検討し，インスリンによる細胞内カルシウム制御機構にもインスリン抵抗性が存在することを明らかにした。また，インスリンの尿中マグネシウム排泄に関しても興味ある知見を得た。

今年度は高血圧に加えて高脂血症とインスリン感受性との関係，および抗高脂血症薬のインスリン感受性に及ぼす影響に関する研究を開始した。

2) 薬物相互作用に関する研究

カリウムチャンネル開口薬とスルフォニル尿素剤との相互作用に関する基礎的研究を行った。臨床例における検討は今後の課題である。

以上の研究はいずれも内科学講座第3，第3研究室との共同研究により行った。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 相原一夫，景山 茂，谷口郁夫，磯貝行秀，中道 昇，川村将弘。糖尿病ラット大動脈平滑筋におけるカリウムチャンネルオープナーの弛緩反応に及ぼすスルフォニル尿素剤の影響。糖尿病1995；38：657-9。

#### II. 総説

- 1 景山 茂。糖尿病のインスリン療法。最新医学1995；50（臨増）：690-9。
- 2) 景山 茂，山本純子，磯貝行秀，藤田敏郎。インス

リンによるナトリウム再吸収部位の検討。Ther Res 1995；16：67-9。

#### III. 学会発表

- 1) 景山 茂。（ワークショップ）インスリン感受性測定法とその問題点。第16回日本臨床薬理学会。東京，11月。
- 2) 石橋健一，景山 茂，桜井達也，相原一夫，横田邦信，谷口郁夫，ほか。高血圧患者におけるインスリン感受性とグルコースクランプ法による血小板内 $Ca^{2+}$ 動態。第59回日本循環器学会総会。名古屋，4月。

#### IV. 著書

- 1) 景山 茂。糖尿病治療薬の選び方と使い方。東京：南江堂，1996。
- 2) 景山 茂。ケトアシドーシス，高浸透圧性非ケトン性昏睡，I型糖尿病の寛解導入，血糖コントロールと網膜症（内科），自律神経障害の概念，起立性低血圧とその治療，心電図R-R間隔変動異常，本態性高血圧の治療。繁田幸男，杉山 悟，景山 茂編。糖尿病治療事典。東京：医学書院，1996：89-91，91-92，203，258，298，299，304-305，340。

## 実験動物施設

施設長 林 伸 一

教授：林 伸一 栄養学，代謝調節  
(兼任)

助教授：岩城 隆昌 実験動物学

### 研究概要

#### I. 断面解剖アトラス作成に関する研究

93年度に解剖学講座第1と共同で実験動物の断面解剖アトラス・ウサギ編(チクサン出版社)を出版した。現在、そのシリーズの続編に相当するラットの解剖アトラスを出版すべく作業を進めている。

本書は、実験動物用ラットの矢状断、水平断、前頭断(約2mm間隔で切断)および関連する肉眼写真を体系的に配列した解剖カラーアトラス集で、従来の解剖学的手法とは異なり、生体に近い状態の解剖情報(無固定、凍結状態で切断、融解後写真撮影)を提供することを目標に作成している。

#### II. 実験動物用飼育装置の開発

当施設では微生物制御個別飼育装置の開発研究等、実験動物の飼育環境改善のための研究を行っているが、その成果の一つとして実験動物用自動飼育装置の特許証が正式に特許庁から交付された(特許第2002520号)。

#### III. 床敷回収用クリーナーの開発

糞尿で汚れた床敷を安全に吸引処理するための装置とし、吸引クリーナーに湿式集塵機を組み合わせた床敷回収用クリーナーの開発を行なった。その成果は現在、特許として申請しているが、特許公報(平成8年3月、特公平8-24504)に公開された。

#### IV. 小型自動ケージ洗浄機の開発

ケージ洗浄を自動化する目的で我々は、高圧の細いビーム状の温水をノズル先端から円錐状に高速回転(4,000回転/分)させながら噴射、またケージを左右に振盪させ、ケージ全体が繰り返し隅々まで洗浄出来るタイプのマウス・ラット用の自動ケージ洗浄機を開発し、現在特許を申請している。

#### V. 実験動物用飲水濾過装置の開発

ダイセル化学(株)と共同で限外濾過式の実験動物用飲水装置の開発を行ない、J-1000(Jは慈恵を意

味する)と名付けた装置を開発・商品化した(開発装置は現在特許を申請中)。

#### VI. 動物実験手技訓練用シミュレータの開発

初学者に生きた動物を用いないで動物実験手技を訓練するための実験用イヌのシミュレータモデルを総合研究(慶応医・前島班)の形で他大学研究者と共同して開発中である。

#### VII. 食菌ブランク変法を用いた薬物の白血球に対する薬効および毒性評価法の開発

微生物学講座第2と共同で、薬物の白血球貪食活性に与える影響を視覚的・定量的に評価する方法の一つとして食菌ブランク法に若干の応用を加えた食菌ブランク変法を試みた。抗生物質の一部(高濃度のtetracycline, chloramphenicol, erythromycin)には白血球の貪食活性の低下が、DHP(Dihydroheptaprenol)には貪食活性の亢進および白血球遊走能亢進作用があると報告されている。食菌ブランク変法では上記薬物により白血球の貪食活性が濃度依存的に影響を受ける様子が視覚的・数量的にしかもごく少量の血液(200 $\mu$ l)で比較的短時間に観察された(*in vitro*, *in vivo*ともに)。以上の結果、食菌ブランク変法は白血球の貪食活性に対する毒性および薬効試験の一つとして有効であると思われる。

#### VIII. コイ体腎顆粒球造血の微細形態学的検討

光顕および電顕を用いてコイの腎臓(頭腎・体腎)を日大農獣医・魚病学研と共同で微細形態学的に検討した。従来コイの主要造血臓器は頭腎であるとされ、体腎は造血器としてはあまり注目されることはなかった。HE染色、peroxidase-PASの二重染色、電顕標本、電顕 peroxidase 反応の検討の結果、全ての造血細胞の造血を行っている頭腎に対して、体腎の造血細胞は好中球(PAS陰性、peroxidase陽性、分葉核)と好塩基球(PAS陽性、peroxidase陰性、円形核)、造血系の幼若細胞が島状に集積しているのが観察された。また造血細胞を分離して軟寒天培地を用いた浮遊培養をおこなうと、好中球および好塩基球のコロニーが形成されるため、体腎は主に顆粒球の造血と貯蔵を行っていることが示唆された。

コイの造血細胞の未分化なものは膜構造がperoxidase陽性であり、顆粒球系の細胞の分化に伴い、好中球はperoxidase陽性顆粒の出現とともに膜構造がperoxidase陰性となるが、好塩基球はperoxidase陰性顆粒が出現しはじめても膜構造はperoxidase陽性を維持するので、電顕 peroxidase 反応は

幼若な顆粒球の同定のマーカーとして有効であった。

24522). 日本国特許庁・特許公報 (B2). 1994; 7-10.  
2) 岩城隆昌. 床敷処理装置 (特公平 8-24504). 日本国特許庁・特許公報 (B2) 1996; 143-8.

## IX. その他

岩城隆昌は平成7年12月,第7回実験動物環境研究会総会の会長の任に当たり,無事その大任を果たした。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 岩城隆昌. 慈恵式床敷処理機について. *Laboratory Animal and Environment* 1996; 7, 4: 63-70.

### II. 総説

- 1) 岩城隆昌. 実験動物施設の汚物処理に関するワークショップについて. *Laboratory Animal and Environment* 1996; 7, 4: 34.
- 2) 岩城隆昌. 実験動物技術者の国家資格認定移行への道. *Labo. Anim. Tech. and Sci.* 1996; 8, 3: 163-9.

### III. 学会発表

- 1) 岩城隆昌, 林 伸一, 関 啓子, 益田昭吾. 白血球の食能に直接的な影響を及ぼす薬物の毒性に関する研究. 第42回日本実験動物学会総会. 横浜. 6月. (実験動物ニュース1995, 総会プログラム, 22)
- 2) Nonaka K, Nonaka S\*, Kamijo A\*, Narita H\*, Moritomo T\*, Watanabe T\* (\*Nihon U.). Fine structure of carp *Cyprinus carpio* body kidney granulopoiesis. World Veterinary Congress (XXV Congress of the World Veterinary Association). Yokohama. Sept.
- 3) 岩城隆昌. (宿題報告)実験動物と環境統御. 第112回成医学会総会10月. 東京.
- 4) 岩城隆昌. 慈恵式床敷処理機について. 第7回実験動物環境研究会総会. 東京. 12月(講演要旨集1995; 4-5)
- 5) 岩城隆昌, 野中喜美子, 関 啓子, 益田昭吾. 白血球の食能活性を視覚的・数量的に評価する方法に関する研究. 第69回日本薬理学会年会. 長崎. 3月.

### IV. 著書

- 1) 岩城隆昌. 動物実験・実験動物設備. 通商産業省工業技術院長監修. 最近の研究設備. 東京: 丸善, 1995: 311-24.

### V. その他

- 1) 岩城隆昌. 実験動物自動飼育装置 (特公平7-

## アイソトープ実験施設

施設長 川上 憲司

教授：川上 憲司 核医学  
(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

#### 1. 黄色ブドウ球菌に関する研究

黄色ブドウ球菌プロテイン A (SpA) の IgG への結合能は、IgG のサブクラスや由来する動物種により異なる。マウス IgG に対する SpA の結合能は弱く、特に IgG1 にはほとんど結合しないことが知られている。このことが SpA アフィニティクロマトグラフィによるマウスモノクローナル抗体精製の大きな障害となっている。このため、我々は、ヨウ素で標識したマウス IgG1 と黄色ブドウ球菌 ISP546 株を用いて、結合バッファの最適化を試みた。ISP546 株は agr 変異をもつため、その細胞壁に SpA を多量に保有し、プロテアーゼを含むその他の酵素の産生が少ない。この菌体  $1 \times 10^8$  個と 20 ng の  $^{125}\text{I}$ -IgG1 を pH 5.0~10.0、食塩濃度 0~1.6 M の各種バッファ中で反応させた。その結果、従来報告されていた高 pH 高塩濃度よりも食塩を含まない低 pH のバッファにおいて高い結合率を示す事が明らかになった。最適化された SpA カラムによるマウス IgG1 の精製は、50 mM MES バッファ pH 5 を結合バッファとして使い、0.2 M 食塩を含む 50 mM HEPES バッファ pH 7 を溶離バッファとして用いることにより可能になる。この条件では 80% 以上の IgG1 が結合し、その 90% が回収された。ゲルろ過カラムと組み合わせる事により、血清中の IgG1 が 1 時間以内に精製することができた。

#### 2. アイソトープの利用および測定法に関する研究

イメージングプレート (IP) は、2 次元的な広がりをもつ試料の放射能測定が可能であるという特徴をもち、各種のフィルタ上に回収された標識化合物の定量に適している。しかしながら、 $^3\text{H}$  測定用の IP を使用する際には、低エネルギー  $\beta$  線の空気層による吸収を避けるため、測定試料と IP を直接、密着して曝射させることが不可欠であり、このため、IP が

汚染し、これまで、再使用は困難とされてきた。この問題点を解消するために、我々は、試料と IP をスペーサを介して浮かせた状態で曝射を行う新しい方法、Floating Radioluminography (FRLG) を提案した。従来、フィルタ上に回収された試料の測定は、液体シンチレーション測定装置 (LSC) により行われてきたが、FRLG により、試料調製が簡便になるだけでなく、シンチレータ等を取り扱う必要がなくなった。

本法の応用として、逆転写酵素 (RT) の定量法 (RT アッセイ) を検討した。測定試料として、RT により合成された  $^3\text{H}$  標識 cDNA を用い、ワットマン DE81 フィルタに 2.5 cm 四方の柀目をつけ、その中央に標識 DNA 溶液を滴下した。乾燥後、2XSSC バッファで 3 回洗浄し、ゲルドライヤを用いて乾燥し、真空中での FRLG を行った。2 時間曝射による FRLG を従来の LSC 法と比較検討した結果、いずれも、5~550 Bq の範囲で良い直線性を示した。以上の結果より、フィルタ上に回収された標識化合物の定量を FRLG で行うことにより、LSC 法と同等の精度で、しかも、はるかに容易に測定できることが明らかになり、今後、生化学実験の分野において広く利用されるものと思われる。

$^{32}\text{P}$ 、 $^{89}\text{Sr}$  のように  $\beta$  線エネルギーの大きな核種の放射能測定には液体シンチレーション測定装置によるチェレンコフ測定が利用できる。この方法は試料調製が容易であるため良く利用されるのにも拘らず、測定結果の精度について従来、検討されていなかった。このため、クエンチング現象、チェレンコフ光の散乱効果が測定精度に与える影響について調べ、正確な放射能測定法を提案した。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) 富永 滋, 島田孝夫, 川上憲司, 吉沢幸夫. Pertech-negas の物理化学的性状と吸入後の肺クリアランス. 核医学 1995; 32 (6) : 563-7.
- 2) Gong ZW, Yoshizawa Y. Radioluminographic study of the mice inoculated with radioiodinated *Staphylococcus aureus*. Jikeikai Med J 1995; 42 (4) : 255-62.
- 3) 吉沢幸夫, 古田悦子 (お茶水大), 名竹孝志, 瀧上誠. Floating radioluminography. Radioisotopes 1996; 45 (3) : 161-5.
- 4) Takiue M, Natake T, Fujii H (Tokyo Med and Dent Univ). Liquid scintillation radioassay for

low-activity beta-emitter mixtures by the method of least squares. J Radioanal Nucl Chem Lett 1995; 200(3) : 247-58.

- 5) Takiue M, Natake T, Fujii H (Tokyo Med and Dent Univ), Aburai T (Jpn Atomic Energy Res Inst). Accuracy of Cherenkov measurements by using a liquid scintillation spectrometer. Appl Radiat Isot 1996; 47(1) : 123-6.

### III. 学会発表

- 1) 前澤浩美, 吉沢幸夫, 坂本光男, 吉田正樹, 柴 孝也, 酒井 紀. Protein A-IgG 結合ドメイン数分類による黄色ブドウ球菌の薬剤耐性の傾向. 第 43 回日本化学療法学会総会. 東京. 6 月.
- 2) 吉沢幸夫, 龔 仲偉. ヨウ素標識 IgG のブドウ球菌への結合. 第 40 回ブドウ球菌研究会. 広島. 9 月.
- 3) 吉沢幸夫, 古田悦子 (お茶水大), 名竹孝志, 瀧上 誠. Floating Radioluminography. 第 10 回ラジオルミノグラフィ研究会. 東京. 10 月.
- 4) 吉沢幸夫, 瀧上 誠, 田母神令, 吉村 剛, 吉成 聡. アッセイプレートを用いる c-erbB-2 遺伝子産物の免疫放射分析法の開発. 第 112 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 5) 中田浩二, 川上憲司, 吉沢幸夫, ほか. 胃全摘術後の回結腸間置法再建における代用胃の貯留排出能 — RI 法による術後早期と後期の比較. 第 47 回日本消化器外科学会総会. 大阪. 2 月.
- 6) 中田浩二, 川上憲司, 吉沢幸夫, ほか. RI 法を用いた胃全摘術後の回結腸間置法再建による代用胃の貯留排出能の評価. 第 25 回胃外科研究会. 大阪. 3 月.
- 7) 瀧上 誠, 名竹孝志, 藤井張生(東京医歯大), 油井多丸(原研). 液シン装置によるチェレンコフ測定の精度. 第 32 回理工学同位元素研究発表会. 東京. 7 月.
- 8) 藤井張生(東京医歯大), 瀧上 誠, 名竹孝志, 油井多丸(原研). チェレンコフ測定による放射能決定の信頼性. 第 39 回放射化学討論会. 新潟. 10 月.

# 研 究 室

## 体力医学研究室

教授：米本 恭三 リハビリテーション医学，  
（兼任） 体力医学  
助教授：原田 邦彦 エネルギー代謝，代謝  
講師：時岡 醇 体育方法，水泳

### 研究概要

#### I. 食餌制限と基礎代謝の研究

系によりラットの飽食食餌量は異なる (1994)。ウィスター系今道 (W-I) にとって、75% 制限食は青年期以降の体重を維持できる量であるが、フィッシャー344 (F344) ラットの75% 制限食は W-I ラットにとって約50% 制限食に当たる。今回この量で W-I ラットを6ヶ月間飼育したら、F344 ラットとほぼ同じ体重増加を示し、5.5ヶ月齢時の基礎代謝量及び臓器重量 (心, 肝, 腎, 筋) とその組織代謝に等しい結果が得られた。

#### II. 体力測定について

教育の一環として学生が現在自分の体力がどのような水準にあり、どのような生活行動により如何に変化するかをねらい体力測定を行った。種目は各個人に見合った体力水準の獲得する手段とするため、より広く国内水準と比較検討の可能な、体力診断テスト及び2,3種を加え選ばれた。配布資料による客観的自己評価が為されているはずである。

#### III. 泳法種目と好感度

日本水泳連盟では平成7年に「游士」という資格を新設した。この資格審査受験者 (水府流太田派) の申告した演技種目から泳法種目によって好感度が異なるものか、あるいは何等かの傾向が得られるかどうかを検索し、指導に生かしたいと考えた。

調査対象は水府流太田派の泳者。年齢は25歳~80歳 (男子1名, 女子30名)。種目は必ず演技するものを1種目, その他3種目の計4種目を申告するものである。

4種目申告では上位から、①二重伸 ②片拍手二重伸 ③片拍手一重伸 ④拍手伸 ⑤一重伸, 両輪伸, 平伸であった。同様に必ず演技する種目では、①二重伸 ②片拍手一重伸 ③一重伸, 片拍手二重伸であった。

以上の結果から、① 体形は平体よりも横体が好まれ、② リズム感のある泳ぎが好まれる。③ 抵抗の多い力の要求される泳ぎは好まれないという傾向がみられた。

#### IV. 骨格筋の萎縮に関する研究

後肢懸垂に伴う筋萎縮に対する筋運動, アナボリックステロイド (AS) 投与の効果を検討した。後肢懸垂期間中のアイソメトリック運動 (1日30分間, 週6日) は後肢懸垂によるヒラメ筋と足底筋の最大筋力の低下を軽減した。ヒラメ筋では筋断面積あたりの最大筋力の低下が認められた。後肢懸垂ヒラメ筋では core-like lesion, ragged red fiber, myofibrillar ATPase 活性の失活した線維などが認められ、アイソメトリック運動はこれを抑制した。したがって、後肢懸垂に伴う筋断面積あたりの最大筋力の低下ならびにそれに対する運動の抑制効果は筋線維の変性・崩壊の程度に関係していると考えられた。AS (stanozolol) 投与においても筋萎縮軽減効果が確認され、その効果は速筋の足底筋において顕著であった。アイソメトリック運動はヒラメ筋の後肢懸垂に伴う単収縮の収縮・弛緩時間の減少を軽減したが、AS 投与は影響を示さなかった。以上の成績は、活動制限中の筋運動や AS 投与は活動制限に伴う機能変化を軽減する方策として有用であることを示唆する。

#### V. 骨格筋の肥大に関する研究

腓腹筋部分切除により慢性的に過負荷にした足底筋の収縮特性, 筋線維組成, ミオシン重鎖組成を調べた。3週間の過負荷により、足底筋重量は20%増加し、筋線維の肥大率は IIC, I, IID, IIA, IIB の順に高かった。過負荷により、単収縮の収縮・弛緩時間に変化はみられなかったが、疲労耐性の著明な増加がみられた。筋線維組成, ミオシン重鎖組成において、IIB の減少と IID の増加が確認された。後肢懸垂 (減負荷) や過負荷に伴う筋の適応変化から、骨格筋の収縮特性やミオシン重鎖組成は機械的負荷の影響を強く受けることが示唆される。

#### VI. 不活動時の免疫応答に関する研究

不活動時の応答を臓器重量および免疫担当細胞の動態について検討した。対象にした近交系マウスは9系統であり、7週齢の雄である。尾懸垂により全て

の系統で体重が減少し、その減少率は5.8~29.0%であった。脾臓重量は上昇する系統が1系統であり、減少する系統が8系統であった。上昇したのはBALB/cであり上昇率は59%であった。減少した系統の減少率は20~56%と広い範囲にわたり、尾懸垂の脾臓重量に対する影響は系統間で著しく異なっていた。脾臓重量の上昇したBALB/cと減少率の最も大きかったNZW/Nの胸腺重量は、BALB/cが-37.0%であったのに対し、NZW/Nは-6.5%であり尾懸垂の免疫臓器に対する影響は系統により異なった。また、血中、胸腺、脾臓、リンパ節の免疫担当細胞はNZW/Nの脾臓におけるThy1.2+細胞が上昇を示した。尾懸垂による免疫応答は臓器に対して大きく、影響を受ける臓器は系統により異なること、また免疫担当細胞の相対値には系統にかかわらず影響が小さいことが判明した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 山内秀樹, 米本恭三. 廃用性筋萎縮に及ぼす高蛋白食ならびにアナボリックステロイド投与の影響. デサントスポーツ科学 1995; 16: 171-82.
- 2) 山内秀樹, 辻本尚弥\* (\*中京大学), 米本恭三. 慢性的な過負荷に伴う骨格筋の収縮特性, 筋線維タイプ, ミオシン重鎖アイソフォーム組成の変化. 体力科学 1996; 45: 199-208.
- 3) Yamauchi H, Tsujimoto H (Chukyo University), Yonemoto K. Effect of chronic overload by synergist ablation on fiber type and myosin heavy chain isoform transitions in skeletal muscles of growing rat. Jikeikai Med J 1996; 43: 31-9.
- 4) 鈴木秀樹\*, 春日規克\* (\*愛知教育大学), 山内秀樹, ほか. 老齡期の骨格筋における持久性走運動の有効性の検討. デサントスポーツ科学 1995; 16: 124-30.
- 5) 成澤三雄\*, 小林啓三\* (\*国際武道大学), 山内秀樹, ほか. 個体差の発生にどのような因子が関与しているか—成長期における体重と骨格筋について—. 小野スポーツ科学 1995; 3: 145-66.
- 6) 山田 茂 (東京大学), 広瀬治子 (帝人), 中村眞二 (順天堂大学), 小川芳徳, 藤巻正人, 和田千賀子 (民生科学研究所), ほか. 筋組織構築機構解明への組織学的アプローチ—動的培養法を検討する—. 運動生化学 1995; 7: 115-20.

### III. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 米本恭三. 後肢懸垂による骨格筋の収縮機能の変化に及ぼすアナボリックステロイドの影響.

第5回日本体力医学会シンポジウム. 名古屋. 4月.

- 2) 山内秀樹, 米本恭三. 後肢懸垂ラットヒラメ筋に対する運動と摂取蛋白レベルの影響. 第50回日本体力医学会大会. 福島. 9月. [体力科学 1995; 44: 644]
- 3) 小川芳徳, 米本恭三. マウス尾懸垂における免疫応答の系統差. 第50回日本体力医学会大会. 福島. 9月. [体力科学 1995; 44: 749]
- 4) 山内秀樹, 米本恭三. 筋萎縮に対する防止法としての筋運動とアナボリックステロイド投与の効果. 第112回成医会総会. 東京. 10月. [慈恵医大誌 1995; 110: 896]
- 5) 山内秀樹, 米本恭三, 福田千晶, 安保雅博, 植松海雲. 老齡期における廃用性萎縮筋の機能回復に及ぼす運動の効果. 厚生省長寿科学総合研究第3分野リハビリテーション平成7年度研究報告会. 名古屋. 2月.
- 6) 小川芳徳, 時岡 醇, 山内秀樹, 原田邦彦, 米本恭三, トレーニングによる免疫応答の個体差. 第78回成医会第三支部例会. 東京. 12月. [慈恵医大誌 1996; 111: 250]



## 宇宙航空医学研究室

教授：酒井 紀	臨床航空医学 (兼任)
教授：栗原 敏	環境生理学 (兼任)
講師：中家 優幸	宇宙医学
講師：須藤 正道	航空・宇宙医学，重力生理学，情報科学

### 研究概要

#### I. 後肢懸垂ラットにおける筋および臓器重量の変動

ラットの尾部懸垂を用いた模擬微小重力実験で、後肢筋の萎縮が報告されている。本年度は、懸垂期間の違いによって、前・後肢の筋および臓器の重量がどのように変動するのかを見た。実験動物は約250 g (9週齢)のウイスター系雄性ラットである。尾部懸垂は既報のとおりである。懸垂期間は0, 1, 2, 3, 4週間である。各週毎に対象群と懸垂群それぞれ一群5匹のラットをエーテル麻酔下で屠殺し、前、後肢の筋および臓器を採取し重量を測った。その結果、前肢筋では両群間に有意差は見られなかった。また、後肢筋では対象群に対し懸垂群の値が低く有意差が認められた。体重100 g当たりの相対重量でみると、懸垂群の腓腹筋、足底筋、ヒラメ筋は対象群に比し1週目より有意に軽かった。しかし、前脛骨筋と大腿直筋は4週でも懸垂群と対象群との間に有意差は見られなかった。臓器では、2, 4週目の心臓と、2, 3, 4週目の肝臓で、対象群に比して懸垂群の重量が軽く有意差が見られた。体重あたりの相対重量では4週目の脾臓で懸垂群が重く有意差が認められた。

#### II. 体位変換による血液分布の変化

健康な男女13名(年齢 $22.6 \pm 1.5$ 歳)を被験者として体位変換時のインピーダンスおよび心拍数、一回拍出量、分時拍出量を測定した。インピーダンス測定部位は胸部、腹部、大腿部、下腿部の4カ所とし、体位変換角度は、立位(+90°)、仰臥位(0°)、head-downの-45°、-30°、-20°、-10°、head-upの+10°、+20°、+30°、+45°、+70°の11通りとした。インピーダンスおよび心機能は非観血連続心拍出量モニター(NCCOM-3, BoMed Co.)を用いた。体位変換はtilting bedを用い、最初に立位(90°)、次に仰臥位(0°, supine)での測定を行い、次に-45°から+70°まで各被験者毎ランダムに体位変換して測

定した。その結果、胸部血液量はhead-upで減少、head-downで増加し、体位変換角度に比例して直線的に変化した( $r = -0.984$ )。腹部血液量の変化は胸部とは逆にhead-upで増加、head-downで減少した。大腿部、下腿部における変化は腹部と同様であったが、その変化率は腹部より少なかった。今回測定したインピーダンスの結果より、頭部血液量を予測するとhead-downでは増加し、head-upではほとんど変化しないことが推測された。心拍数の変化はhead-upで増加、head-downで減少し、その変化は体位変換角度との間に相関が見られた( $r = 0.969$ )。一回拍出量、心拍出量はhead-upで減少したが、head-downでは大きな変化は見られなかった。また、head-up90°では、低下の程度は減衰し、回復する傾向が観察された。

#### III. Pseudo-Coriolis 刺激による唾液中電解質濃度等の変化

健康な男女10名(年齢 $20.7 \pm 0.5$ 歳)を被験者として、傾斜回転負荷装置に座位45°右下頭位の状態に固定し、身体軸に対し垂直および水平方向にランダムドットパターンを60°/secの速度で動かし、4秒に1回頭部を前後左右に屈曲させ、偽コリオリ刺激を与えた。唾液は刺激開始約1時間前と終了時の2回約2 ml採取し、電解質(Na, K, Cl, Ca)、総蛋白濃度およびpHを測定した。その結果、電解質、総蛋白濃度は、唾液中および血液中濃度との間に有意な相関は見られなかった。動揺病スコアと各成分の刺激前後の差との相関を調べると、垂直方向の刺激では酔いの症状が見られなかったため、全項目について相関はなかった。しかし、水平方向の刺激では酔いの症状が強く現われ、Ca, pHは動揺病スコアとの間に相関( $r = 0.8$ )が見られた。しかし、Caに関しては動揺病スコアが最高になった被験者の値が異常に高く、この値が相関関係に強く影響しているものと考えられた。以上のことから、偽コリオリ刺激の際の視運動性刺激が身体軸に対し、垂直方向より水平方向の方が動揺病の症状が強く現われることがわかった。また、唾液中のpHの刺激前後の変化と動揺病スコアとの間に正の相関が見られた。

#### IV. その他

医学部医学科6年生に対する統合講義・医学総論の中で航空宇宙医学の講義を受け持ち航空宇宙医学に関連した臨床的知識について講義した。また、4年生に対する基礎医学演習として航空宇宙医学に関する研究施設の見学および実験を行った。

宇宙開発事業団筑波宇宙センターにおいて、循環器系における無重量状態のシミュレーション実験の予備実験を行った。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 須藤正道, 五十嵐眞, 石井正則, 和気秀文, 関口千春, 酒井 紀, ほか. コリオリ刺激による唾液中生化学成分の変化. 宇宙航空環境医学 1995 ; 32 : 1-9.
- 2) Nakaya M, Kosugi K, Takeuchi S. Changes of blood biochemical parameters in suspended rats. J Gravit Physiol 1995 ; 2 : 119-20.

### III. 学会発表

- 1) Sudoh M, Waki H, Tajima N, Sakai O. Hormonal changes in flight crew members during long-haul flight. Aerospace Medical Association, 66th Annual Scientific Meeting. Anaheim. May. [Aviat Space Environ Med 1995 ; 66 : 499]
- 2) Nakaya M, Kosugi K, Takeuchi S. Blood test in seven weeks simulated microgravity rats. 66th Annual Scientific Meeting. Anaheim. May. [Aviat Space Environ Med 1995 ; 66 : 473]
- 3) 中家優幸. Tail suspension1 週間のラットに見られる種々のパラメーターについて第 50 回日本体力医学大会. 福島. 9 月. [体力医学 1995 ; 44 : 740]
- 4) 中家優幸. 7 週間の尾部懸垂ラットに見られる種々のパラメーターについて第 41 回日本宇宙航空環境医学会総会. 名古屋. 11 月. [宇宙航空環境医学 1995 ; 32 : 147]
- 5) 須藤正道, 横田邦信, 和気秀文, 酒井 紀, 栗原 敏. 体位変換による体液分布の変化. 第 41 回日本宇宙航空環境医学会総会. 名古屋. 11 月. [日本宇宙航空環境医学 1995 ; 32 : 151.]
- 6) 須藤正道, 和気秀文, 五十嵐眞, 関口千春, 酒井 紀, 栗原 敏, ほか. Pseudo-Coriolis 刺激による唾液中電解質濃度等の変化. 第 41 回日本宇宙航空環境医学会総会. 名古屋. 11 月. [日本宇宙航空環境医学 1995 ; 32 : 153.]
- 7) 小池 右, 須藤正道, 川上憲司. 30 分 6 度 HDT が脳循環に与える影響第 2 報—<sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT による脳血流量解析—. 第 41 回日本宇宙航空環境医学会総会. 名古屋. 11 月. [日本宇宙航空環境医学 1995 ; 32 : 154.]
- 8) 須藤正道. (シンポジウム)無重量環境における人体の変化. 東北宇宙生命科学シンポジウム(第 2 回)「宇宙科学の未来」福島. 3 月.

# 医学健康センター

センター長 大 島 襄

## 健康医学科

- 教授：池田 義雄 糖尿病学，肥満，健康医学  
講師：豊原 敬三 神経内科学，脳循環代謝，健康医学  
講師：大野 誠 肥満，健康医学，臨床航空，医学  
講師：加藤 仁成 放射線診断学  
(放射線医学より出向)  
講師：和田 高士 予防循環器病学，健康医学

### 研究概要

近年人間ドックのあり方は，病気をスクリーニングすることから一歩進んで，成人病を主体とした慢性疾患を予防することに主眼がおかれつつある。間近に迫った 21 世紀における本邦は欧米諸国以上の超高齢化社会を向かえることになる。このため加齢の影響を強く受ける成人病の増加はさけ難い状況に立ち向かっている。

現在本邦での死亡原因の第 1 位は悪性腫瘍であるが，第 2 位の脳卒中，3 位の心臓病の死亡者の合計は，悪性腫瘍の 1.8 倍以上との統計が出されている。しかもこれら循環器疾患の大半は，様々な動脈硬化を来す危険因子（高血圧，糖尿病，高脂血症，肥満等）が複合して発症することが知られている。そしてそれらの因子をつくり出す主要原因の一つに，若年時代からの誤ったライフスタイルが上げられている。今日ほど健康教育を広め疾病を予防する医学の必要性が，強調される時代はない。

このような観点から，当科では常に主要業績である成人病自動化診断のより良いあり方を検討するとともに，健康教育の充実化をはかっている。具体的には，肥満教室をはじめとする健康相談教室の活動，健康医学セミナーの開催，健康医学ニュースの発行（年 4 回）などがその例である。

研究活動に関しては，その成果が最終的に受診者の利益に結びつくものでなければならないとの考えから，以下のテーマで研究が進められている。

### I. 脳ドックに関する研究

脳ドックで発見された無自覚の虚血性病巣と神経心理学的所見との対比を行うとともに，その病変を来した危険因子は何か，実際のライフスタイルとどのような関連性を有するのかを検討している。さらに今後は病巣を有する者を対象に，その再発予防法を脳循環代謝面から明らかにしたい。

### II. 肥満に関する研究

食欲抑制薬である mazindol の臨床効果を BMI 35 以上，35 未満の肥満者を対象に検討し，各肥満度別に体脂肪率の減少が，有病指数の低下とどのような関連性があるのかを評価した。さらに過去における運動習慣が，現在の肥満に及ぼす影響を検討した。

### III. 自動化判定機能の精度に関する研究

同一検査結果に対して，各医師間の判定の差異を極力少なくするため，コンピューターに記憶させた検査データに各種自動判定機能を内蔵させた。これにより，一貫性のある判定結果を出力できる方法論を検討した。

### IV. 喫煙と脂質代謝に関する研究

喫煙習慣のあるボランティアを 3ヶ月間禁煙させ，それにより LDL の被酸化性がどのように変化するのかを研究した。また喫煙者と非喫煙者間で，食生活に違いがみられるのか否かを，成人病健診者を対象に検討した。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 宇都宮一典，池田義雄。大豆たん白質の腎血流動態にたいする影響の検討。大豆たん白質研究会誌 1995；16：119-23.
- 2) 豊原敬三，間島寧興(老人医療セ)，下条貞友(聖マ医大)，本田英比古，池田義雄，酒井 紀。パーキンソン病患者に対する L-DOPA の薬理効果—<sup>31</sup>P-magnetic resonance spectroscopy による脳エネルギー代

謝面からの検討. 神治療 1996; 13: 19-27.

- 3) 大野 誠. 肥満の VLCD 療法. 日肥満会記録 1995; 15: 34-6.
- 4) 大野 誠, 佐々木温子. ウェイトサイクリングを防ぐ減量指導. 体力科学 1996; 5: 40-3.
- 5) 和田高士, 池田義雄. 残業・休日・睡眠の自覚症状に及ぼす影響. 日総合健診医会誌 1995; 22: 287-90.
- 6) 萩原京子, 和田高士, 池田義雄. 高血圧遺伝素因を有する正常血圧者のトレッドミル運動負荷試験における昇圧反応について. 日総合健診医会誌 1995; 22: 28-30.
- 7) 佐々木温子, 池田義雄, 伊沢由紀子\*, 浅井久美子\*, 三浦順子\*, 大森雅久\* (\*社保新宿健診セ), ほか. BMI 21.5 未満の中老年女性における体脂肪率と糖・脂質・血圧異常について. 日肥満会記録 1994: 49-50.
- 8) 浅井久美子\*, 伊沢由紀子\*, 牛込麻子\*, 三浦順子\*, 大森雅久\*, 佐々木温子, ほか(\*社保新宿健診セ). コンピューターによる栄養診断を用いた健診受診者における食生活の検討(第3報) —喫煙者の食生活について. New Diet Ther 1995; 36: 36-9.

## II. 総 説

- 1) 池田義雄. 血糖コントロールと糖尿病性合併症予防. 順天堂医 1995; 41: 75-83.
- 2) 池田義雄, 大野 誠. 肥満の定義, 分類, 判定と肥満症の診断. 日臨 1995; 53: 229-36.
- 3) 池田義雄. 肥満の治療—食欲抑制薬—. 日内会誌 1995; 84: 1290-4.
- 4) 大野 誠. 行動修正療法. 日臨 1995; 53: 460-7.
- 5) 大野 誠. 肥満症につながるライフスタイル. からだの科学 1995; 184: 44-9.
- 6) 和田高士, 池田義雄. QOL と体力測定・運動処方. 臨検査 1995; 39: 1366-72.
- 7) 佐々木温子, 大野 誠. 肥満に対する減量指導のすすめかた. 産婦の実際 1995; 44: 879-84.

## III. 学会発表

- 1) 池田義雄. ドック受診者の運動処方. 第36回日本人間ドック学会. 仙台. 8月.
- 2) 池田義雄. 健康医学からみた食事指導の実際. 第9回日本臨床内科医学会. 金沢. 9月.
- 3) 豊原敬三, 和田高士, 本田英比古, 海老沢俊浩, 間島寧興(老人医療セ), 下条貞友(聖マ医大) ほか. <sup>31</sup>P-MRS による脳エネルギー代謝の解析—第2報, 脳血管性パーキンソンニズム患者に対する L-DOPA の薬理効果. 第13回日本神経治療学会. 宇都宮. 6月.
- 4) 豊原敬三, 池田義雄, 本田英比古, 酒井 紀, 間島寧興(老人医療セ), 下条貞友(聖マ医大) ほか. パーキンソン病患者に対する L-DOPA 静注負荷後の高エ

ネルギーリン酸代謝動態—<sup>31</sup>P-MRS による検討. 第7回日本脳循環代謝学会. 東京. 11月.

- 5) 大野 誠. (教育講演)肥満の民間療法と適切な減量指導の進め方. 第16回日本肥満学会. 東京. 10月.
- 6) 大野 誠, 池田義雄. BMI 35 以上および 35 未満の2群における Mazindol の治療効果の比較. 第16回日本肥満学会. 東京. 10月.
- 7) 和田高士, 古平国泰, 藤代健太郎, 内田智子, 山崎さやか, 真家健一, ほか. (シンポジウム)血管物性測定による頸動脈病変診断. 第14回日本脳・神経超音波研究会. 徳島. 6月.
- 8) 和田高士, 池田義雄. 受診者による理解を容易にするための総合健診結果表の見直し. 第36回日本人間ドック学会. 仙台. 8月.
- 9) 佐々木温子. (特別講演)脂肪細胞-血管内皮細胞間の LPL 輸送. 第1回東京血管代謝研究会. 東京. 6月.
- 10) 佐々木温子, 池田義雄, Sivaram P.\*, Goldberg IJ.\* (\*米コロンビア大学). 血管内皮細胞は LPL の遊離・安定化因子を合成・分泌する. 第27回日本動脈硬化学会総会. 東京. 10月.
- 11) 佐々木温子, 池田義雄, 安藤敏子\*, 浅井久美子\*, 牛込麻子\*, 伊沢由紀子\* (\*社保新宿健診セ), ほか. 過去のみにおける運動習慣が現在の検査成績・生活習慣に及ぼす影響について. 第16回日本肥満学会. 東京. 10月.
- 12) 佐々木温子, 大野 誠. (シンポジウム)運動時のエネルギー補給としての栄養摂取と栄養素のバランス; ウェイトサイクリングを防ぐ減量指導. 第50回日本体力医学会. 福島. 9月.

## IV. 著 書

- 1) 池田義雄. HbA1C, フルクトサミン, 1,5-AG の保険適用の限界と効果的な活用. 坂本信夫, 堀田 饒編. 糖尿病 UP-DATE ⑩: 目指す糖尿病のゴール. 東京: 医歯薬出版, 1995: 152-9.
- 2) 池田義雄. II 型糖尿病の薬剤による段階的治療. 池田義雄編. 糖尿病の薬物療法: 経口薬の新しい視点. 東京: 日本メディカルセンター, 1996: 187-94.
- 3) 池田義雄. 肥満の予防策. 片岡邦三編. 肥満—肥満のすべてを知る—. 大阪: 日本臨床社, 1996: 151-7.
- 4) 大野 誠. 体重調節 II 減量. 中野昭一, 竹宮 隆編. 運動とエネルギーの科学. 東京: 杏林書院, 1996: 203-18.
- 5) 大野 誠. 肥満の成因と摂食行動の特徴. 片岡邦三編. 肥満—肥満のすべてを知る—. 大阪: 日本臨床社, 1996: 92-100.
- 6) 和田高士. 検査の受け方・検査値の読み方. 東京: 協和企画, 1995.
- 7) 佐々木温子, 池田義雄. 運動時の糖代謝. 中野昭一,

竹宮 隆編, 運動とエネルギーの科学, 東京: 杏林書院, 1996: 47-58.

## V. その他

- 1) 池田義雄, 糖尿病食事療法の新しい動向, ブラックティス 1995; 12: 341-4.
- 2) 池田義雄, 糖尿病患者の食事療法—食品交換表の改定をめぐる諸問題—, Medicina 1996; 33: 257-9.
- 3) 佐々木温子, 池田義雄, 肥満へのアプローチ—食事療法の実際—, 臨床リハ 1995; 4: 828-33.
- 4) 佐々木温子, 池田義雄, 運動療法の実際と問題点, 栄養と健康のライフサイエンス 1996; 1: 21-6.

## スポーツ医学科

教授: 大島 襄 スポーツ外傷・障害  
教授: 小原 誠 循環器, バイオメカニクス  
助教授: 白旗 敏克 スポーツ外傷・障害  
講師: 河野 照茂 スポーツリハビリテーション  
講師: 遠藤 陽一 スポーツ工学, 電気生理学

### 研究概要

'85年7月, 現在のスポーツ医学科がスポーツ外来部開設以来, 一貫して以下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 日常生活のなかにスポーツを積極的に取り入れている中高年の人々, ③ 学校における部活動あるいはスポーツクラブ活動に積極的に参加している発育期の子どもたち, そして ④ 女子の競技選手の4群である。

'95年度は前年に引き続き社会人アメリカンフットボール選手のフィットネスレベルと外傷・障害の関連について報告した。また, プロサッカー選手の体幹支持筋力やスポーツ選手の足関節底屈・背筋力について明らかにした。さらにスポーツ障害の診断におけるMRIの有用性について報告した。

中高年については前年に引き続き高齢者サッカー愛好家, 並びに中高年の長距離ランナーと虚血性心疾患の関連について報告した。

発育期については中学生サッカー選手の外傷・障害について検討した。

女子については日本女子代表サッカー選手の10年間のフィットネスレベルの推移について検討した。

また, 同時多方向撮影によるビデオ映像をコンピューター処理するAPAS (Ariel Performance Analysis System) を用いてゴルフスイングの3次元動作解析を行い, 本システムの効用と問題点について報告した。さらにスポーツと特殊環境については高地環境が発育期サッカー選手に及ぼす影響 (高山病, 高地馴化) について検討した。

又, 運動負荷に関しエルゴメーター運動負荷に於ける脳動脈血流量を非観血的に計測し運動療法・運動処方観点からも検討を行なった。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 太田 真, 小原 誠, 森田 一, 白旗敏克, 河野照茂, 大島 襄, ほか. 高齢サッカー愛好家と虚血性心疾患. 臨スポーツ医 1995; 11: 144-52.
- 2) 遠藤陽一. APAS による 3 次元動作解析. 先端医療 1995; 11: 78-80.
- 3) 大島 襄, 河野照茂, 里村俊彰, 佐藤美弥子. サッカー日本女子代表にみるスポーツ外傷・障害. 臨スポーツ医 1995; 12: 1341-6.
- 4) 古幡 博, 小原 誠, 和田高士. 運動負荷時脳循環動態の連続的無侵襲測定による解析. デサントスポーツ科学 1996; 17: 213-20.

### II. 総説

- 1) 大島 襄. 各競技団体の医・科学サポートの実際—スポーツドクターの誕生—. Jpn J Sports Sci 1995; 14: 559-61.
- 2) 河野照茂, 大島 襄. サッカーにおける医学サポートの実際. Jpn J Sports Sci 1995; 14: 563-5.

### III. 学会発表

- 1) Kohno T, O'Hata N, Ohara M, Shirahata T, Endo Y, Satoh M, et al. Sports injuries and physical fitness in adolescent soccer players. The world congress of Science and football III. Wales. Apr.
- 2) Kobayashi M, Aoki H, Ikeda S, Katsumata T, Kohno T, O'Hata N, et al. High-school soccer summer tournaments in Japan comparison of laboratory datas of the players in summer and winter. The world Congress of Science and football III. Wales. Apr.
- 3) 佐藤美弥子, 大島 襄, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, ほか. プロサッカー選手の体幹支持筋力. 第 50 回日本体力医学会大会. 福島. 9 月. [体力科学 1995; 44: 822]
- 4) 中島幸則, 河野照茂, 遠藤陽一, 白旗敏克, 小原 誠, 大島 襄, ほか. 企業アメリカンフットボールチームのフィットネスレベルと外傷・障害—第 2 報—. 第 50 回日本体力医学会大会. 福島. 9 月. [体力科学 1995; 44: 786]
- 5) 木村有香子, 河野照茂, 佐藤美弥子, 白旗敏克, 小原 誠, 大島 襄. スポーツ選手の足関節底屈・背屈筋力. 第 50 回日本体力医学会大会. 福島. 9 月. [体力科学 1995; 44: 821]
- 6) 福田国彦, 辰野 聡, 多田信平, 河野照茂, 白旗敏克, 大島 襄. 足底筋膜の MRI. 第 23 回日本磁気共鳴医学会. 東京. 9 月.

- 7) 河野照茂, 大島 襄, 高木俊男, 池田舜一, 青木治人, 小林正之, ほか. 高地環境が発育期サッカー選手に及ぼす影響. 第 6 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京. 10 月.
- 8) 遠藤陽一, 小原 誠, 中島幸則, 河野照茂, 白旗敏克, 大島 襄, ほか. APAS によるゴルフスイング 3 次元動作解析の効用と問題点. 第 6 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京. 10 月.
- 9) 福田国彦, 辰野 聡, 河野照茂, 白旗敏克, 大島 襄. 長距離ランナーにおける足底筋膜炎. 第 6 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京. 10 月.
- 10) 森川嗣夫, 大島 襄, 高木俊男, 河野照茂, 小林正之, 青木治人. 全国中学生選抜サッカー大会出場選手の外傷・障害. 第 6 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京. 10 月.
- 11) 渡辺久之, 佐藤 周, 酒井朋久, 柏木秀彦, 芝田貴裕, 小原 誠. 胃排出能のニフェジピン降圧効果への影響. 第 45 回日本体質医学会. 沖縄. 10 月.
- 12) 河野照茂, 大島 襄, 小原 誠, 白旗敏克, 遠藤陽一, 佐藤美弥子, ほか. サッカー選手の足関節靭帯損傷のリハビリテーション. 第 1 回アジア・科学とフットボール学会. 東京. 11 月.
- 13) 佐藤美弥子, 大島 襄, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, ほか. 日本における女子サッカー選手の身体的プロフィール. 第 1 回アジア・科学とフットボール学会. 東京. 11 月.
- 14) 松岡素弘, 清水邦明, 青木治人, 河野照茂, 大島 襄. 高地における発育期サッカー選手の生理的変化. 第 1 回アジア・科学とフットボール学会. 東京. 11 月.
- 15) 大島 襄. (特別講演) 日本プロサッカーリーグ (Jリーグ) のメディカルケア (医学管理). 第 13 回成医会柏支部例会. 千葉. 12 月.
- 16) 福田国彦, 辰野 聡, 多田信平, 河野照茂, 白旗敏克, 大島 襄. スポーツヘルニアの診断に CT ヘルニオグラフィが有用であった一例. 第 7 回日本医学放射線学会骨軟部放射線研究会. 福岡. 1 月.

### IV. その他

- 1) 太田 真, 小原 誠, 河野照茂, 佐藤美弥子, 遠藤陽一, 白旗敏克, ほか. 90 回のフルマラソンを完走しえた虚血性心疾患の一例. 第 6 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 東京. 10 月.

# 医学科国領校

## 人文・社会系

### 国文学

教授：田村 圭司

講師：常盤 博子

#### 研究概要

##### I. 近代詩・現代詩の研究

明治時代から昭和時代(戦後の高度成長期を含む)まで、時代の思潮はさまざまな変化を見せている。その時代を生き抜いた詩人たちもいろいろに変わった。彼らの思考と作品を、彼らの個性に即しながら、その時代と社会に開いて行くところに研究の眼目がある。

今年は昭和期の詩人と作品を対象にした。

##### II. 平安末期物語の研究

散逸物語である『古とりかへばや』の復元を、現存の『今とりかへばや』『在明の別』『無名草子』などを手掛かりとして試みている。

#### 研究業績

##### V. その他

- 1) 田村圭司：書評 鈴木健司著『宮澤賢治幻想空間の構造』。国語と国文学，1995；2：64-8.

### 法学

教授：村上 義和 イタリア法史学

#### 研究概要

##### I. イタリアにおける法史学の課題

本研究は、イタリアにおける法学部改革が求められる理由、その中における法史学の諸課題を、ドイツ、フランスにおける事情などとの比較の中で明らかにする。

##### II. 近代外国人関係法令年表の作成

本研究は、日本における外国人の法的地位を歴史的に明らかにするための基礎作業である。対象期間は1854年から1945年までである。

#### 研究業績

##### I. その他

- 1) 村上義和，橋本誠一(静岡大学)．近代外国人法令年表 (6)．法経研究 1995；44(2)：145-212.
- 1) 村上義和，橋本誠一(静岡大学)．近代外国人法令年表 (7)．法経研究 1995；44(3)：217-83.

## 外国語系

### 英語

教授：佐藤 尚孝

応用言語学，辞書学

講師：小原 平

英語視聴覚教育，英語史

#### 研究概要

##### I. 辞書学研究・英和辞書編集

辞書学研究(語彙構成，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。

本年度は編集目的の異なる2種類の英和辞書の編集・構成・執筆に従事した(そのうち1書は1996年1月に出版された。他書は1998年に出版の予定)。

##### II. 英語視聴覚教育・英語史

語学ラボラトリー学会の関東支部大学英語教育部会の代表として、映画を用いた英語学習教材の開発に従事。東洋学園大学の浅野 博等とともに、3年計画で『LLを活性化させる異文化教育を目的としたマルチメディア語学学習システムの開発』(文部省試験研究B；課題番号07558027)を開始した。同時に、15世紀英国のPastonレターズ、特にジョン2世と3世の書記上の変化に着目して、研究を行った。

#### 研究業績

##### I. 原著論文

- 1) 小原 平. A study of some graphemes in the letters of John Paston II and John Paston III. Studies in Medieval English Language and Literature 1995；10：17-33.

## II. 著 書

- 1) 木原研三, 芦川長三郎, 佐藤尚孝, ほか. ニューセンチュリー英和辞典, 東京: 三省堂, 1996.

## ド イ ツ 語

- 教授: 藏原 惟治 クライスト研究, 比較演劇, リルケ研究  
助教授: 白崎 嘉昭 十九世紀の抒情詩, バロック小説

### 研究概要

#### I. クライスト研究

Heinrich von Kleist の文学作品を, 意識の内部志向性である状態意識の所産としてとらえ, 意識の外部志向性である状況意識との関係を追究することにより, 生存の作家である Goethe とは異質なその現代性を研究している。

#### II. 比較演劇

各国における演劇論の比較研究, 構造の視点よりする戯曲の比較分析, 西洋比較演劇研究会での活動。

#### III. リルケ研究

Friedrich Nietzsche 以来顕著となってきた内面化の傾向の一翼を担う Rainer Maria Rilke の詩・小説作品を, 意識の状態化という視点から探索して, 晩年の詩境である Weltinnenraum (世界内面空間) へのいくつかの通路を考察する。

#### IV. 十九世紀の抒情詩

これまでの研究成果を踏まえ, 詩的リアリズムから自然主義にかけての詩人たち (Theodor Storm, C.F. Meyer, Liliencron, Arno Holz) らの抒情表現の特質, とりわけ詩の構成に現れる主体の変容過程について, 次の時代の詩人たち (George, Rilke) との比較という視点から解明を試みている。

#### V. バロック小説

近代小説の胎動期として十六世紀文学をとらえ, その汎ヨーロッパ的特質を, すぐれてバロック的性格にとむ宮廷歴史小説と考えられる Heinrich Anshelm Ziegler und Kliphausen: Die asiatische Banise を手掛かりに研究中。

## 自然科学系

## 物理学

- 教授: 藤城 敏幸 物性理論  
助教授: 丹羽 宗弘 医用物理  
講師: 佐藤 幸一 生物物理学

### 研究概要

#### I. 力学および統計力学

教科書「新編力学」を執筆脱稿。'96年9月1日刊行予定。

教科書「熱・統計物理学」を執筆中。'97年6月発行予定。

#### II. 血液中の赤血球によって散乱された光の拡がり りとヘマトクリット値との関係

血液の酸素飽和度を反射光を用いて得ることを目的として, 血液中での光伝播を表す拡散方程式を導いた。その際, 拡散された光が赤血球の数密度に依存して拡がることを考慮して, 拡散領域に関するパラメーターの項を設けた。この項によって, 平行光束が保存されるようなきわめて厚さの薄い血液層だけでなく, 広範囲にわたる厚さおよびヘマトクリット値に対応した拡散方程式の解が期待できる。

実際, 血液中で光束が層の厚さに対して指数関数的に拡がると仮定, 簡単のため拡散領域に関する項を一定とし, 他のパラメーターを実験のときと同じ値にして求めた酸素飽和度は実測値とよく一致した。しかし, ここで決定した拡散領域に関する値は狭い範囲でのパラメーターの変化に対し有効だが, 広範囲にわたる変化に対しては用いることはできない。

そこで本研究では, 光の拡散領域の変化がヘマトクリット値に最も強く依存するという実験結果を踏まえて, 拡散光の拡がりりとヘマトクリット値との関係を実験によって求め, 拡散領域に関する最適なパラメーターを与える関数を決定する。

#### III. リン脂質膜の物性

##### 1) レシチンへの Ca イオンの結合

CaCl<sub>2</sub> と NaCl の共存する溶液中におけるディパルミトイルフォスフォコリン (DPPC) リポソームの ζ 電位は前転移および主転移で減少する。主転移の減少については, Ca イオンの結合定数の減少が主因であることを以前に示した。前転移における減少も



同様の方法で以前解析していた。しかし、前転移と主転移の間では、DPPC膜はいわゆるリップル相をとり、この相は結晶相に属するが液晶相をとっている領域がかなりの部分あるという報告が、ESRやX線解析法により明らかにされてきた。従って、この事実を踏まえて解析する必要が生じた。

そこで今回、リップル相(38°C)のデータを新しい視点で解析した。この際、結晶相および液晶相でのイオンのDPPC膜への結合定数については、以前に求めた25°Cおよび44°Cの値を用いた。また、リップルの形態についてはDPPCの極性基が膜面に対して一定の角度をとるとする報告に基づき、鋸状のリップルを仮定した。その結果、液晶相の部分の比率が30から35%あるという結果を得た。

#### 2) リポソームの複屈折測定

DPPC-コレステロール混合系のゲル相での分子配向秩序を複屈折測定法により求めた。その結果、コレステロールの濃度5~15 mol%で、配向秩序が増大することが分かった。

### IV. 拡張3状態ポッツ模型のぬれ転移

拡張3状態ポッツ模型において、バルクの2次転移が生じていることを明らかにした。まず、ぬれ転移の秩序変数を定義した。そして、統計数理研究所S-360スーパーコンピュータを用いて、有限の正方格子(一辺のサイズ $L$ は14まで)のモルゲンステルン-ビンダー法の数値計算を行なった。秩序変数の有限サイズ・スケールリングを導入して、結果を $L$ 無限に外挿すると、通常の2次転移温度の下にぬれ転移点が得られた。系全体の相図を計算し、ぬれ転移の秩序変数のスケールリング関数について一つの仮説を提案した。

### 研究業績

#### I. 原著論文

- 1) Satoh K. Determination of binding constants of  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ , and  $\text{Cl}^-$  ions to liposomal membranes of dipalmitoylphosphatidylcholine at gel phase by particle electrophoresis. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1239: 239-48.
- 2) Ueno Y (Tokyo Inst. of Tech.), Kasono K. Monte Carlo Study of Incompletely Ordered Phases in the Three-Dimensional General Clock Models. *Prog. & Abst. 19th Int. Conf. on Statistical Physics (Xiamen)*. 1995: 31-31.

### II. 学会発表

- 1) 丹羽宗弘, 増島史征\*, 金井 寛\*(\*上智大理工). 低ずり速度の血液による散乱光測定を目的としたZimm型粘度計の試作. 第34回日本エムイー学会大会. 東京. 5月.
- 2) 増島史征\*, 藤井麻美子\*, 丹羽宗弘, 酒本勝之\*, 金井 寛\*(\*上智大理工). 低ずり速度における血液の光散乱特性. 第34回日本エムイー学会大会. 東京. 5月.
- 3) 太田章浩\*, 増島史征\*, 藤井麻美子\*, 丹羽宗弘, 金井 寛\*(\*上智大理工). 低ずり領域における血液の粘弾性特性. 第34回日本エムイー学会大会. 東京. 5月.
- 4) 佐藤幸一, 美島 清(昭和大). フォスフォコリンリポソームへのCa, Clイオンの結合と前転移および主転移の影響—電気泳動法による—. 第48回コロイドおよび界面化学討論会. 北海道. 10月.
- 5) 美島 清(昭和大), 佐藤幸一, 鈴木清光(東理大). ホスファチジル. コレステロールベシクルの複屈折. 第48回コロイドおよび界面化学討論会.
- 6) 加園克己, 山縣 敦(都立大). 拡張された3状態ポッツ模型のぬれ転移. 日本物理学会. 神奈川. 4月.

### 化 学

教授: 戸澤満智子 有機化学  
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. 有機合成化学

- 1) ヨウ素—セリウム(IV)塩を利用するヨウ素化合物の合成

様々なヨウ素化合物の合成およびそれらの変換について研究を行っている。ヨウ素化合物の中でもヨードヒドリンは、合成中間体として、また生理活性物質としても興味をもたれている。

ヨウ素化合物合成の一環としてアルコール中、還流下、環状アルケンにヨウ素—硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)を作用させると、相当するtrans-1,2-ヨードアルコキシ化合物が得られることが判った。一方、この反応をアセトニトリル—水中で行った場合、trans-1,2-ヨードヒドリン化合物とヨードニトレート化合物の混合物が得られた。そこで、trans-1,2-ヨードヒドリン化合物が高収率で得られる方法を検討し、硫酸セリウム(IV)四水和物(CS)を環状アルケンに作用させてよい結果を得た。さらに鎖状アルケンやアリールアルコールの各種化合物に応用して、この反応の一般性を検討した。

## 2) ステロイドの合成と反応および性質

ステロイドのチアゾリジン誘導体について $5\alpha$ 系および $5\beta$ 系ステロイドの3位あるいはD環のチアゾリジン誘導体を各種合成し、生成物におよぼす立体化学を検討した。

## 3) ペプチドの合成と反応および性質

ミオグロビンの酸素貯蔵機能に関与するヘム鉄に配位する近位および遠位ヒスチジン残基をふくむペプチドはE-EF-F領域である。この両ヒスチジン残基をふくむ(57-96)位のペプチドはヘムとコンプレックスを形成することが判った。現在、このコンプレックスのヘム鉄が $Fe^{2+}$ および $Fe^{3+}$ のときの配位構造について検討している。

## II. 核・放射化学

### 1) マルチトレーサー法を用いたLECラット(肝炎モデルラット)における微量元素の生体内動態に関する研究

LEC (Long-Evans Cinnamon) ラットは肝炎・肝癌高発ラットであり、その肝癌発生の過程はヒト肝癌の発生過程と極めて類似していることが知られている。16週令のLECラットにマルチトレーサー法を応用することにより、金属を中心とした15種類の微量元素について肝炎発症前後における挙動を追跡した。

### 2) PIXE分析法および中性子放射化分析法によるラット臓器中の微量元素の定量

近年、生体内の微量元素の役割が注目されてきているが、とりわけ亜鉛は必須性が非常に高い微量元素として知られている。この亜鉛が欠乏した状態にあるラットと正常なラットの各臓器中の微量元素について、荷電粒子励起X線発光(PIXE)分析法および機器中性子放射化分析法を併用して定量することにより、亜鉛欠乏状態における各種微量元素の生体内挙動と微量元素間の相互作用について検討した。

### 3) $^{133}Cs$ の有効核半径に関する研究

$^{133}Cs$ の81 keV M1遷移における励起状態と基底状態の相対的核電荷半径の差、 $\Delta R/R$ を求めることを目的に、Al, Zn, Mo等の金属に $^{133}Xe$ (半減期5.25日)をイオン注入したものを線源とし、メスbauer異性体シフトの測定ならびに内部転換電子の測定を行っている。

## 研究業績

### I. 原著論文

1) Hirunuma R\* (\*Showa Coll. of Phar. Sci.),

Enomoto S\*\* (\*\*RIKEN), Yanaga M, Endo K\*, Ambe S\*\*, Ambe F\*. Multitracer studies of behavior of trace elements in rats and mice. *J Inorg Biochem* 1995; 59: 354.

2) Yanaga M, Enomoto S\* (\*RIKEN), Hirunuma R\*\* (\*\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Endo K\*\*, Tozawa M, Ambe F\*. Multitracer study on uptake and excretion of trace elements in rats. *Appl Radiat Isot* 1996; 47: 235-240.

3) Enomoto S\* (\*RIKEN), Yanaga M, Hirunuma R\*\* (\*\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Endo K\*\*, Ambe S\*, Ambe F\*. Metabolic and biochemical studies of trace elements in zinc-deficient rats (1)\* & (2)\*\*. *RIKEN Accel Prog Rep* 1996; 29: 142\*, 143\*\*.

4) Endo K\* (\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Hirunuma R\*, Yanaga M, Tozawa M, Enomoto S\*\* (\*\*RIKEN), Ambe F\*\*. Time dependence of distribution of trace elements in rats using the multitracer technique. *RIKEN Accel Prog Rep* 1996; 29: 148.

5) Hirunuma R\* (\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Endo K\*, Yanaga M, Enomoto S\*\* (\*\*RIKEN), Liu B\*\*, Ambe F\*\*. Multitracer study on distribution of trace elements in vitamin D overloaded\* and deficient\*\* rats. *RIKEN Accel Prog Rep* 1996; 29: 149\*, 150\*\*.

6) Yanaga M, Enomoto S\* (\*RIKEN), Hirunuma R\*\* (\*\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Endo K\*\*, Tozawa M, Ambe F\*. Metabolism of various trace elements in LEC rat leading to acute hepatitis. *RIKEN Accel Prog Rep* 1996; 29: 153.

7) Enomoto S\* (\*RIKEN), Yanaga M, Hirunuma R\*\* (\*\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Endo K\*\*, Ambe S\*, Ambe F\*. Multitracer study on distribution of carrier-free radioactive isotopes in organs of rats. *J Radioanal Nucl Chem* 1996; 205: 291-6.

## III. 学会発表

1) Enomoto S\* (\*RIKEN), Yanaga M, Hirunuma R\*\* (\*\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Endo K\*\*, Ambe S\* and Ambe F\*. Multitracer study on distribution of carrier-free radioactive isotopes in organs of rats. *International Conference on Isotopes*. Beijing, China. May.

2) 榎本秀一\* (\*理研), 矢永誠人, 蛭沼利江子\*\* (\*\*昭和薬大), 遠藤和豊\*\*, 安部静子\*, 安部文敏\*. マルチトレーサー法による希土類元素のラット体内挙動と代謝過程. 第12回希土類討論会. 東京. 5月.

- 3) 蛭沼利江子\* (\*昭和薬大), 遠藤和豊\*, 榎本秀一\*\* (\*\*理研), 矢永誠人, 安部静子\*\*, 安部文敏\*\*. マルチトレーサー法によるビタミンD過剰ラットの各種微量元素の体内動態. 第7回金属の関与する生体関連反応シンポジウム. 浜松. 6月.
- 4) 山本理恵\* (\*昭和薬大), 遠藤和豊\*, 矢永誠人, 戸澤満智子, 榎本秀一\*\* (\*\*理研), 安部文敏\*\*. 機器中性子放射化分析法による正常ラット及び亜鉛欠乏ラット体内に含まれる微量元素の分析. 第32回理工学における同位元素研究発表会. 東京. 7月.
- 5) Ambe S\* (\*RIKEN), Hirunuma R\*\* (\*\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Enomoto S\*, Yanaga M, Endo K\*\*, Ambe F\*. Radioactive multitracer technique for the study of trace elements in rats and mice. The Vth COMTOX Symposium on Toxicology and Clinical Chemistry of Metals. Vancouver, Canada. July.
- 6) Enomoto S\* (\*RIKEN), Yanaga M, Hirunuma R\*\* (\*\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Endo K\*\*, Ambe S\*, Ambe F\*. Distribution and behavior of trace elements in zinc deficient rats using the radioactive multitracer technique. The Vth COMTOX Symposium on Toxicology and Clinical Chemistry of Metals. Vancouver, Canada. July.
- 7) Hirunuma R\* (\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Endo K\*, Yanaga M, Enomoto S\*\* (\*\*RIKEN), Ambe S\*\*, Ambe F\*\*. Study on distribution of trace Elements in vitamin D overloaded rats using the multitracer technique. The Vth COMTOX Symposium on Toxicology and Clinical Chemistry of Metals. Vancouver, Canada. July.
- 8) Muramatsu H\* (\*Shinshu Univ.), Ito H\*, Misawa M\*, Miura T (KEK), Yanaga M, Fujita Y (INS, Univ. of Tokyo). Mossbauer and conversion-electron measurements of  $^{133}\text{Xe}$ -implanted sources for the determination of the change of nuclear charge radius in the 81 keV transition of  $^{133}\text{Cs}$ . 10th International Conference on Hyperfine Interactions. Leuven, Belgium. August.
- 9) Hirunuma R\* (\*Showa Coll. of Phar. Sci.), Enomoto S\*\* (\*\*RIKEN), Yanaga M, Amano R (Kana zasa Univ.), Endo K\*, Ambe F\*\*. Multitracer studies of behavior of trace elements in rats and mice. 7th International Conference on Bioinorganic Chemistry. Lubeck, Germany. September.
- 10) Tozawa M, Jansen Rob (Univ. Nijmegen), Takahashi T. Syntheses of some steroidal thiazolidines. 16th Conference on Isoprenoids. Prague, September.
- 11) 蛭沼利江子\* (\*昭和薬大), 遠藤和豊\*, 榎本秀一\*\* (\*\*理研), 矢永誠人, 安部静子\*\*, 安部文敏\*\*. マルチトレーサー法を用いたビタミンD過剰ラット体内における元素分布. 第39回放射化学討論会. 新潟. 10月.
- 12) 矢永誠人, 遠藤理枝子\* (\*都立大), 榎本秀一\*\* (\*\*理研), 戸澤満智子, 中原弘道\*, 安部文敏\*\*. マルチトレーサー法のLECラット(肝疾患モデルラット)への応用(その1). 第39回放射化学討論会. 新潟. 10月.
- 13) 矢永誠人, 山本理恵\* (\*昭和薬大), 榎本秀一(理研), ニツ川章二(RI協会), 遠藤和豊\*, 戸澤満智子. PIXEおよび中性子放射化分析法によるラット臓器中の微量元素の定量(その1). 第39回放射化学討論会. 新潟. 10月.
- 14) 田中栄司\* (\*信州大), 石井寛子\*, 村松久和\*, 三浦太一(高エネ研), 矢永誠人, 藤田雄三(東大核研).  $^{133}\text{Cs}$ の81 keV単位における有効核電荷半径の測定. 第39回放射化学討論会. 新潟. 10月.
- 15) 石井寛子\* (\*信州大), 田中栄司\*, 村松久和\*, 三浦太一(高エネ研), 関根俊明(原研), 矢永誠人. 金属中にイオン注入された $^{133}\text{Xe}$ のメスバウア分光. 第39回放射化学討論会. 新潟. 10月.
- 16) 池田 亮(立教大), 高橋知義, 杉山 卓(京大化研)ほか. ヨウ素-セリウム(IV)塩を利用するヨードヒドリン化合物の合成. 第30回有機化学協会関東支部シンポジウム. 新潟. 11月.
- 17) 斎藤嘉一\* (\*立教大), 高橋知義, 堀内 昭\*. セリウム(IV)を用いた $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンとアルコールの反応. 日本化学会第70春季年会. 東京. 3月.
- 18) 矢永誠人, 遠藤理枝子\* (\*都立大), 榎本秀一\*\* (\*\*理研), 戸澤満智子, 中原弘道\*, 安部文敏\*\*. 急性肝炎発症期における微量元素の挙動. 理研シンポジウム「生体微量元素'96」. 和光. 3月.
- 19) 矢永誠人, 山本理恵(昭和薬大), 榎本秀一(理研), ニツ川章二(RI協会), 世良耕一郎(岩手医大サイクロ), 戸澤満智子. PIXEおよび中性子放射化分析法によるラット臓器中の微量元素の定量(その2). 日本化学会第70春季年会. 東京. 3月.
- 20) 山本理恵\* (\*昭和薬大), 遠藤和豊\*, 矢永誠人, 戸澤満智子, 榎本秀一\*\* (\*\*理研), 安部文敏\*\*. 放射化分析法によるZn欠乏ラット・Se欠乏ラットの各種微量元素の体内分布. 日本薬学会第116年会. 金沢. 3月.
- 21) 蛭沼利江子\* (\*昭和薬大), 遠藤和豊\*, 矢永誠人, 榎本秀一\*\* (\*\*理研), 安部静子\*\*, 安部文敏\*\*. 微量元素の取り込みに対するビタミンDの影響. 日本薬学会第116年会. 金沢. 3月.

## V. その他

- 1) 村松久和\* (\*信州大), 伊藤 誉\*, 三沢雅志\*, 三浦

太一(高エネ研), 藤田雄三(東大核研), 矢永誠人.<sup>133</sup>  
Xeのイオン注入による<sup>133</sup>Csメスバウア定数の決定.  
第3回原研・大学プロジェクト共同研究成果発表会報  
文集: 160-1.  
2) 矢永誠人. マルチトレーサー法の生体への応用. 化学  
と工業 1995; 48: 1484.

## 生 物 学

教 授: 花岡 炳雄 細胞生物学  
助教授: 寺坂 治 細胞生物学

### 研 究 概 要

本教室の基幹研究テーマは「細胞分裂と細胞分化の研究」である。

#### I. 細胞分裂装置の解析

ヌママラサキツユクサの小孢子およびネギ根端細胞の分裂装置を $\alpha$ -チューブリン間接蛍光抗体法と共焦点レーザー स्क্যান顕微鏡により比較解析した。小孢子前期紡錘体の形成は栄養核側では早期に、生殖核側では前中期に始まり、非同調的に進行するが、中期紡錘体は同調し完成する。前期～前中期の栄養極では微小管は収斂せず、微小管の分布しない円形域が存在し、半紡錘体は先端の欠けたドームまたは円錐状である。中期には微小管が極に収斂し典型的な円錐状になる。前中期～中期の生殖極では微小管は収斂せず、微小管を欠く円形域が存在し、半紡錘体は先端の欠けた円錐状である。一方、根端細胞の前期～前中期紡錘体は少数の細胞で両極または一方の極で微小管が収斂せず、微小管の分布しない狭い領域が観察されるが、多くの細胞では両極ともに収斂する。中期～後期では、両極ともに微小管は収斂せず、先端の欠けた円錐形を呈するが、小孢子生殖極のような微小管を欠く領域は観察されない。終期根端細胞では隔膜形成体が細胞中心より同心円状に発達する。しかし、小孢子分裂における隔膜形成体は、生殖極側に偏った位置で、生殖核側に湾曲しながら、まず花粉粒長軸方向に伸長し、花粉粒内膜に到達後、短軸方向へ発達する。以上ヌママラサキツユクサの小孢子分裂装置はその不等分裂に関連した特異な発達様式と構造をもち、根端細胞のそれとは著しく異なることが明らかになった。

#### II. 花粉細胞にみられる特異的繊維構造

発芽中のアカマツ花粉の化学固定および急速凍結固定法による電子顕微鏡の観察から、生殖細胞と花粉管細胞の核および細胞質内には、それぞれ特異的な繊維状構造が存在することが明らかになった。これらの繊維は直径約6 nmであり、多数が並行し太い束を形成する。核内における繊維束はしばしば核小体の近くに出現する。また、生殖細胞の細胞質では核を取り巻くように分布し、花粉管細胞では管の

長軸に沿って分布する。発達中の若い花粉粒内に形成される小孢子細胞、造精器細胞には出現しないことから、この繊維構造は花粉成熟後に形成されると考えられる。伸長した花粉のローダミン・ファロイジン染色、共焦点レーザー顕微鏡観察では、花粉全域にアクチン繊維が分布するが、生殖細胞および花粉管細胞の核内にはアクチン蛍光は観察されなかった。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Terasaka O, Niitsu T. The mitotic apparatus during unequal microspore division observed by a confocal laser scanning microscope. *Protoplasma* 1995; 189: 187-93.

### II. 学会発表

- 1) 寺坂 治. 花粉形成における不等分裂機構. 第7回日本植物形態学会. 金沢. 9月.
- 2) 寺坂 治. 花粉細胞における不等分裂装置—根端細胞との比較解析—. 第59回日本植物学会. 金沢. 9月.
- 3) 平塚理恵, 寺坂 治. マツ花粉細胞および核内に出現する特異的ファイバー状構造. 第59回日本植物学会. 金沢. 9月.
- 4) 平塚理恵, 寺坂 治. マツ花粉細胞および核内に出現する特異的繊維状構造. 第36回日本花粉学会. 東京. 10月.
- 5) 上藤洋敬\*, 奥田将生\*, 平塚理恵, 平塚和之\*, 高瀬尚文\*, 堀田康雄\* (\*奈良先端大). 雄性生殖細胞形成過程に発現誘導されるセリンプロテアーゼに関する研究. 第36回日本植物生理学会. 鹿児島. 3月.
- 6) 皆見政好\*, 平塚理恵, 平塚和之\*, 高瀬尚文\*, 堀田康雄\* (\*奈良先端大). ユリの減数分裂時期に発現が誘導される LIM18 遺伝子の機能解析. 第36回日本植物生理学会. 鹿児島. 3月.

## 数 学

教授: 衣笠 泰生 代数学, 統計学  
 助教授: 鈴木 暁之 代数学, 統計学

### 研究概要

#### 統計学

$(X_1, X_2, X_3)$  が数  $N$  と確率  $P_1, P_2, P_3$  ( $P_1 + P_2 + P_3 = 1$ ) で決る多項分布 (三項分布) に従うとする。十分大きい  $N$  に対しては確率変数

$$T = \sum_{i=1}^3 \frac{(X_i - Np_i)^2}{Np_i}$$

は近似的に自由度 2 のカイ二乗分布に従うことが知られている。そこで、各母比率が  $p_i$  に等しい ( $i=1, 2, 3$ ) という仮説  $H_0$  を検定するために確率変数  $T$  が用いられ、有意水準 5% のカイ二乗検定は

$$T_0 \geq 5.991 \text{ のとき } H_0 \text{ を棄却する}$$

のようになされる。ここに  $T_0$  は観察値である。

$N$  はそう大きくないが  $Np_i \geq 5$  の場合を考え、 $P$  を理論確率  $P(T \geq 5.991)$  とする。 $P$  が 0.05 に近く、それより小さいとき近似は良い。けれども、 $P > 0.05$  となる  $N$  と  $p_i$  の例は数多く存在する。

それ故、次のように結論できる： $N$  がそれ程大きくなく、 $T_0$  が 5.991 に近いときには真の確率  $P(T \geq T_0)$  をコンピュータによって計算することが望ましい。

$P > 0.05$  となる例：

$0.2 \leq p_i \leq 0.5$  で  $Np_i \geq 5$  の場合を考え、 $N, (p_1, p_2, p_3)$ ,  $P$  の順序で記す。

- 20, (0.3, 0.35, 0.35),  $P = 0.0550$
- 25, (0.2, 0.4, 0.4),  $P = 0.0576$
- 25, (0.25, 0.35, 0.4),  $P = 0.0532$
- 25, (0.3, 0.3, 0.4),  $P = 0.0512$
- 30, (0.2, 0.4, 0.4),  $P = 0.0509$
- 30, (0.3, 0.35, 0.35),  $P = 0.0517$
- 35, (0.2, 0.3, 0.5),  $P = 0.0507$
- 35, (0.3, 0.3, 0.4),  $P = 0.0505$
- 40, (1/3, 1/3, 1/3),  $P = 0.0514$

# 〈看護学科〉

## 基礎看護学

教授：吉武香代子 小児看護学，看護管理  
講師：芳賀佐和子 看護技術，看護史  
講師：永野みどり 基礎看護学，褥瘡，排泄

## 成人看護学

教授：寺崎 明美 成人看護学  
助教授：荒川 靖子 成人看護学  
講師：土屋 陽子 成人看護学

## 老人看護学

講師：櫻井美代子 老人看護学

## 精神看護学

教授：佐々木三男 精神生理学，睡眠  
助教授：高橋 照子 精神看護学，看護教育学

## 小児看護学

教授：斎藤 禮子 小児看護学  
講師：濱中 喜代 小児看護学

## 母性看護学

教授：深川ゆかり 母性看護学  
講師：矢野 恵子 母性看護学

## 地域看護学

助教授：小玉 敏江 地域看護学  
講師：櫻井 尚子 地域看護学

## 研究概要

看護学科は完成年度を迎えて教育・研究体制もほぼ完成に近付いた。講師以上の教員15名全員が揃い、助手も10名となった。4学年の学生全員が揃い、最終学年の教育が順調に進行する中で、研究もようやく軌道に乗り、臨床実習に多大の時間を費やした

がらも、その間を縫って多くの研究が進行している。

本学科は教育研究領域が7つに分かれており、各教員はそれぞれのグループに所属して、それぞれ老人看護学グループ、母性看護学グループのように呼ばれている。

学生の教育はそれぞれのグループがそれぞれの領域を担当して行なっているが、研究では必ずしも各領域の縦割りにはこだわらず、領域を越えての共通のテーマについては共同研究を奨励している。広くはすべてが“看護学”であり、グループ間に無用の壁を作ることなく、互いの専門を尊重しながら、それぞれの力を結集して多くの研究を進めていきたいと考えている。

## 基礎看護学

### 1. 体温測定に関する研究

芳賀を中心に継続テーマである体温測定に関して、今年度は昨年に引き続き早朝検温による発熱の発見状況と発熱を予測する所見を検討した。

調査6640病日中予測される発熱は237病日、突然の発熱は3病日(0.05%)であった。発熱状況を分析した結果、発熱を予測しうるでたてとして主診断名、発熱前検査所見(WBC, CRP, ESR)・熱型・手術日が有用な情報であることが示唆された。これらのことから早朝全員検温から患者の観察を基盤に発熱に関連する情報を分析し、個別検温の方向へと検討する必要があると考える。

### 2. 血圧測定方法に関する研究

血圧測定についての研究は角濱を中心に進めている。

血圧測定は、循環機能を知るアセスメントツールとして、日常頻繁に用いられている。しかし、その値は測定方法によって様々に変化するため、連続血圧測定の変動と、左右差について、健康な若年者と老年者とで比較した。

一分毎の変動は、若年者に低下傾向がみられたが、老年者にはみられなかった。左右差は若年者より老年者のほうが大きく、左右測定的重要性が再確認された。今後は、片麻痺患者など対象の枠を広げ研究を継続していく予定である。

### 3. 褥瘡の進行度を感染のアセスメント基準の研究

永野は実際の褥瘡の患者の観察や細菌学的な検出と解剖例の褥瘡の組織学的な所見を通して、褥瘡の

アセスメントの研究を続けている。褥瘡のケアの方法について文献による検討も並行して行なった。ストーマ患者のケアを通してストーマケアのアセスメントとケアについての検討を続けている。

#### 4. 小児看護学の教育内容に関する研究

吉武はこの研究を平成5年から3年間継続し、本年で一応完結となった。本年は、第1次の全国調査によって得られた結果をもとに、看護教育施設を直接訪問して教員と面接し、教育内容の詳細についての資料を得ることが主であった。小児看護学領域での教室実習、臨床実習、受け持ち患児、実習指導者などについて詳細な調査を行なった。

教室実習に当てられる時間数は、90%の学校において10時間以内であった。項目としては、計測、保育器の操作、着衣・おむつ、小児用点滴セットの準備などが多く、沐浴・清拭、調乳なども行なわれていた。教室実習を充実させるためには、小児看護の経験が豊かな専任の小児看護学担当教員の存在が不可欠であることが示唆された。

このテーマにかかわる大部分の研究は、本学科小児看護学グループと共同で行なった。

### 成人看護学

#### 1. 配偶者喪失による悲嘆過程とサポートシステムの研究

科研(代表寺崎)の上記研究に関する平成7年度は、昨年に引き続き対象者を広げ調査を施行し、まとめを行なった。結果および結論を以下に示す。

- ① 調査対象者全体としては、抑うつ傾向は認めなかったが、抑うつ傾向のある者は、悲嘆反応も強かった。
- ② 死別後の悲嘆は、時間経過とともに解決される傾向にあるが、故人への思慕や寂しさの感情は持続する傾向がある。
- ③ 配偶者との死別後に用いたコーピングには8つの様式を導き出すことができた。
- ④ サポートの担い手は全体的には子供が圧倒的に多かったが、同じ体験を持つ友人のサポートは重要であった。

その他、昨年度フランスベッド研究助成金でまとめた研究を、国際サイコoncology会議で発表を行なった。対象喪失に関する研究は、一般的普遍性、信頼性、妥当性の検討を含め研究継続中である。

#### 2. 手術を受ける患者・家族への援助に関する研究

荒川は、患者と家族へのインフォームドコンセント、病気の受け止めと手術の納得に関わる看護援助

のあり方について検討を行なっている。

### 3. 慢性疾患患者の看護に関する研究

土屋は、長期透析患者・看護婦関係のアサーティブネス・トレーニングによる変化について、対応困難な透析患者とのコミュニケーションの観点から発表を行なった。

また、前年に引き続き患者教育におけるアセスメントツールの開発について、主に糖尿病患者を対象として研究を進めている。

### 老人看護学

老人看護学では『在宅痴呆性老人介護者の健康に関する調査研究』を継続して行なっている。昨年、都内の老人訪問看護ステーション及び在宅介護支援センター、保健所の訪問看護制度などを利用している痴呆性老人の家族介護者52名を対象に行なった心身の健康状態に関する調査結果をまとめている。中でも介護者の精神的疲労状態が、介護期間、性別、年齢、老人との続柄などと、どの様な関連性をもっていかを分析し、今後の在宅看護の在り方について検討している。

### 精神看護学

#### 1. 交代性勤務看護婦の生体リズムの研究

昨年に引き続き上記の研究を行なった。近年看護婦の従事する交代制勤務は多様化し、二交代勤務を導入する施設も増加している。そこで、今後二交代勤務に従事する看護婦の勤務中の眠気・疲労度の主観的測定をおこない、さらに活動計による生体リズムの検討を行なう予定である。深夜勤務に従事する看護婦の心身の負担を明らかにしていく。

#### 2. 看護学生の専門職的社会的化に関する研究

看護学を専攻する大学生の専門職的社会的化に関わる要因を検討するために、平成6年度に4学年が在籍する全大学の1年生、4年生、看護系教員を対象に調査研究が行なわれた。その際の調査票は、妥当性・信頼性の確立されているアメリカで開発されたものを使用しているが、わが国の文化的背景を考慮した新たな調査票の開発の必要性が確認された。その基礎資料を得るため、本学科を始め同年度に開設された3大学の第1期卒業生を対象に、学生によるプログラム評価を実施した。これらを検討しながら、独自の調査票の開発を進めていく予定である。

### 小児看護学

小児看護学領域では、昨年度に引き続き、吉武代表の科研「小児看護学の教育内容に関する研究」を

共同研究で進めている。今年度は、小児看護実習における受持患者の実態および実習方法と病棟環境について、面接法による調査を実施した。調査対象は、東京近郊の3年課程の看護学校のうち、入院患児数が、実習している学生数の2倍以上いる病棟で実習している、協力の得られる30校とした。

その結果調査校31校、面接教員数46名、学生数280名の受持患児の状況の資料を得、以下の事が明らかになった。受持患児は1人との考えが定着しており、中～軽症又は安定している児や生活の援助が必要な児を受け持たせている傾向で、疾患・治療に伴うケアを実施している学生は半数のみであった。学びの上位項目は小児の理解、接し方、病児の看護、理解で、学生の学びの特徴が明らかとなった。

実習方法と病棟環境については、付添い率が低く恵まれた病棟環境にあり、教員主導の指導体制であった。

## 母性看護学

### 1. 女性生殖器手術後の性生活に関する研究

女性生殖器に対する手術を受けた女性の術後の性生活の変化と、性生活指導の現状について調査を行い、その問題点を明らかにするとともに性生活指導の指針を検討した。

2. 双子を妊娠中の妊婦、および3歳位迄の双子の母親のサポートシステムに関する研究を行なっている。

3. 専門職としての助産婦が、他の医療専門職や一般の人からどのように認識されているかに関する研究を行なっている。

## 地域看護学

### 1. 保健指導の構造と評価に関する研究

1994年、地域老人を対象に「健康と日常生活に関する意識調査」を小玉が中心になって地域の保健婦と共に実施した。本年は、面接調査時の保健婦のアセスメント過程に焦点を当て、総合判定との関連性をみた。保健婦の評価「総合判定」と本人の「健康感」「現疾患・既往症」の間には有意な関連が認められた。

### 2. 地域看護学の教育方法に関する研究

地域看護学教育は、地域保健法を始めとする法律及び地域保健福祉施策などの影響を抜きには行なえない。学生が、変化する社会に目を向けながら、見失ってはいけないものへの理解を深める教育方法について検討を進めている。

### 3. 高齢者の睡眠に関する研究

高齢者にとっての適切な睡眠の量と質を知ることが研究目標に、櫻井が佐々木三男（精神看護学）と共同研究している。本年度は、在宅で健康な高齢男性100人について訪問面接および1週間にわたる睡眠日誌の留置調査をした。

結果は、1週間にわたる睡眠は、規則的な睡眠覚醒サイクルを示した。また、1週間という社会的なサイクルでは、週末に睡眠時間が増加するというウィークエンド効果が認められた。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) 齋藤ゆかり, 濱中喜代, 吉武香代子, 齋藤禮子. 小児看護実習における受持患児の実態その1 どのような患児を受持っているか. 日本小児看護研究学会誌 1995; 4(2): 92-6.
- 2) 齋藤禮子, 藤原千恵子. 小児病棟の生活援助に対する看護婦の認識. 小児看護 1996; 19(2): 205-15.
- 3) 坂上明子, 深川ゆかり, 鬼塚裕子\*, 高橋司寿子\*, 二俣ゆみ子\*, 竹内久清\*(聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院周病期センター). 帝切褥婦の夫の心理について. 母性衛生 1996; 37(2): 145-50.
- 4) 佐々木三男, 山寺 亘, 伊藤 洋. 睡眠・覚醒リズムに関する臨床的研究. 厚生省精神・神経疾患研究依託費. 睡眠障害の診断・治療および疫学に関する研究平成7年度研究報告書 1995; 117-30.
- 5) 山寺 亘, 高橋敏治, 佐々木三男. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の治療経過. 臨床脳波 1995; 37(8): 532-6.
- 6) Takahashi T. Professional socialization of baccalaureate nursing students in Japan [Dissertation]. Chicago, University of Illinois 1995.
- 7) Terasaki A, Mase Y, Kohara I. Survey on Voice Training and Daily Life of Laryngectomee. Int Med J 1996; 3(1): 63-71.
- 8) 寺崎明美, 間瀬由記, 小原 泉, 本間陽子, 林 洋一(白百合女子大). 高齢者の配偶者による悲嘆過程と同居家族が及ぼす影響. 第1回ジェロントロジー研究報告 1995; 172-82.
- 9) 間瀬由記, 小原 泉, 寺崎明美. 残された家族の“悲嘆”に対する援助. 臨床看護 1996; 22(7): 1093-101.
- 10) 縣 俊彦, 清水英佑, 芳賀佐和子, 櫻井美代子, 林和夫, ほか. 医学生・看護学生の喫煙行動とその背景要因. 医学教育 1995; 26: 433-40.
- 11) 濱中喜代, 吉武香代子, 齋藤ゆかり, 齋藤禮子. 小児看護実習における受持患児の実態その2 受持患児



の特徴と学び, 日本小児看護研究学会誌 1995; 4(2): 97-101.

- 12) 濱中喜代. 受持患児の選択基準. Quality Nursing 1995; 1(6): 12-5.
- 13) 服部律子(京大医療技術短大部), 矢野恵子. 出生～3カ月までの双子の保健指導に関する一考察(第2報): 母乳保育を可能にする因子について. 母性衛生 1995; 36(4): 430-6.
- 14) 矢野恵子, 服部律子(京大医療技術短大部), 出生～3カ月までの双子の保健指導に関する一考察(第1報): 授乳指導を中心に. 母性衛生 1996; 37(1): 110-7.
- 15) 神徳規子\*, 中野智津子\*(\*神戸市立看護短大), 吉武香代子. カリキュラム改正後の小児看護学教育における小児臨床看護の教授内容の実態. 神戸市立看護短大紀要 1996; 15: 99-105.

## II. 総説

- 1) 齋藤ゆかり. ドレーン挿入中のケアのポイント(2) 親への対応と援助の仕方(3) 清潔保持の工夫. 小児看護 1995; 18(11): 1499-504.
- 2) 佐々木三男. 睡眠障害の診断と検査. 看護技術 1995; 41(4): 14-8.
- 3) 佐々木三男. 交代制勤務とストレス. ストレス科学 1995; 10(1): 14-20.
- 4) 佐々木三男. 時差とその解消法. 日本医事新報 1995; 3735: 117-8.
- 5) 芳賀佐和子, 朝比奈佳代, 角濱春美, 吉武香代子. 体温測定技術に関する教育を考える一看護の現状と教育の実態から一. 看護教育 1995; 36(13): 1170-6.
- 6) 吉武香代子. 看護大学教員の臨床経験を考える. インターナショナル・ナーシングレビュー 1996; 19(2): 13-5.
- 7) 吉武香代子. 看護大学における臨床実習の位置付け. 看護展望 1995; 20(5): 547-550.
- 8) 吉武香代子. 子どもへの与薬と看護婦の役割. 小児看護 1995; 18(12): 1663-9.

## III. 学会発表

- 1) 朝比奈佳代, 芳賀佐和子, 角濱春美, 吉武香代子. 臨床におけるベッドメイキングの現状と問題点. 第21回日本看護研究学会学術集会. 札幌. 7月. [日本看護研究学会雑誌 1995; 18(臨増): 101]
- 2) 朝比奈佳代, 芳賀佐和子, 角濱春美, 吉武香代子. 臨床におけるベッドメイキングの現状から基礎看護技術の教育を考える. 第5回日本看護学教育学会学術集会. 千葉. 8月. [日本看護学教育学会誌 1995; 5(2): 56-7]
- 3) 角濱春美, 芳賀佐和子, 朝比奈佳代, 吉武香代子. 血圧測定値の変動因子に関する研究一左右差と経時的変動一. 第21回日本看護研究学会学術集会. 札幌. 7月.

[日本看護研究学会雑誌 1995; 18(臨増): 102]

- 4) 小原 泉, 間瀬由記, 寺崎明美. 無喉頭者の健康度自己評価に関する一考察. 第21回日本看護研究学会学術集会. 札幌. 7月. [日本看護研究学会雑誌 1995; 18(臨増): 119]
- 5) 斎藤禮子. 鎌田佳奈美(大阪大学), 濱中喜代. 健常小学生の味覚識別に関する研究. 第42回日本小児保健学会. 長崎. 10月.
- 6) 鎌田佳奈美(大阪大学), 斎藤禮子. 長期間IVH施行している子どもの摂食に関する研究一摂食訓練に関して一. 第5回日本小児看護研究学会. 神奈川. 7月. [日本小児看護研究学会誌 1995; 4(2): 25-9]
- 7) 斎藤禮子, 鎌田佳奈美(大阪大学). 長期間IVH施行患児の味覚に関して. 第5回日本小児看護研究学会. 神奈川. 7月.
- 8) 坂上明子, 深川ゆかり, 矢野恵子. 女性生殖器手術を受けた患者の性生活指導の効果. 第15回日本看護科学学会. 大宮. 12月.
- 9) Sakajo A, Takeuchi H<sup>1)</sup>, Yano K, Fukagawa Y (<sup>1)</sup>St. Marianna Univ.). Sexual response after gynecological surgery. 12th World Congress of Sexology. Yokohama. Aug.
- 10) 櫻井尚子, 佐々木三男. 健常高齢者の睡眠調査(1) 加齢が睡眠に及ぼす要因について. 第4回日本睡眠環境学会. 東京. 9月.
- 11) 櫻井美代子. 片麻痺高齢患者のADL変化と環境要因. 第21回日本看護研究学会. 札幌. 7月.
- 12) 櫻井美代子, 櫻井尚子, 三舛美砂, 長谷川ゆり子(慈恵柏看護専門学校). 痴呆性老人家族介護者の健康に関する研究一疲労の自覚症状に焦点を当てて一. 第37回日本老年社会科学会. 大阪. 10月.
- 13) Sakurai M, Haga S, Agata T, Shimizu H. A cross-sectional study of smoking among the nursing student. XVth World Conference of the International Union for Health Promotion and Education. Makuhari. Aug. [XVth World Conference of the International Union for Health Promotion and Education, Makuhari, 1995. Abstracts. 438-9]
- 14) 佐々木三男, 伊藤 洋, 山崎 亘. 睡眠障害の診断分類. 日本睡眠学会第20回定期学術集会. 久留米. 6月.
- 15) 佐々木三男, 山崎 亘. 睡眠覚醒リズム紹介の臨床3. 厚生省精神神経疾患研究依託費「睡眠障害の診断・治療および疫学に関する研究」平成6年度研究会報告会. 東京. 12月.
- 16) 土屋陽子. 対応困難な透析患者とのコミュニケーションとアサーティブネス・トレーニングの効果. 第40回日本透析医学会総会. 横浜. 6月. [日本透析医学会雑誌 1995; 28 (Suppl): 743].

- 17) 寺崎明美, 間瀬由記, 小原 泉, 林 洋一(白百合女子大), 高齢者の配偶者喪失による悲嘆反応. 第 37 回日本老年社会科学会. 大阪. 10 月.
- 18) 寺崎明美, 間瀬由記, 小原 泉. 無喉頭者の音声訓練と日常生活の実態調査—術後 3 年未満の東京都内患者会員の調査より—. 第 2 回国際サイコオンコロジー学会. 神戸. 10 月.
- 19) 永野みどり. 病原菌種による感染の褥瘡進行過程の影響について—MRSA と緑膿菌の褥瘡感染の症例検討から—. 第 21 回日本看護研究学会学術集会. 札幌. 7 月. [日本看護研究学会雑誌 1995; 18 (臨増): 237].
- 20) 永野みどり. (シンポジウム) 褥瘡の生成機転・褥瘡のケア—体位支持と体位変換—. 第 4 回日本睡眠環境学会シンポジウム. 東京. 9 月.
- 21) 芳賀佐和子, 馬詰良樹. 睡眠時不感蒸泄と尿生成速度. 第 50 回日本体力医学会大会. 福島. 9 月. [第 50 回日本体力医学会大会予稿集: 295.]
- 22) 芳賀佐和子, 朝比奈佳代, 角濱春美, 吉武香代子. 早朝検温に関する再検討その 2: 発熱の発見状況と発熱所見. 第 33 回日本病院管理学会. 東京. 10 月.
- 23) Haga S, Sakurai M, Agata T, Shimizu H. A cross-sectional study of smoking among the nurses. XVth World Conference of the International Union for Health Promotion and Education. Makuhari. Aug. [XVth World Conference of the International Union for Health Promotion and Education, Makuhari, 1995. Abstracts. 145-6].
- 24) 濱中喜代, 吉武香代子, 齋藤ゆかり, 齋藤禮子. 小児看護実習の方法と病棟環境—東京近郊の看護学校教員の面接調査—. 第 15 回日本看護科学学会. 大宮. 12 月. [日本看護科学会誌 1995; 15(3): 158]
- 25) 児玉千代子(東海大), 濱中喜代, 大木伸子(東邦医療短大), 日沼千尋(東女医大看護短大), 中村由美子(北里大大学院), 大矢智子(千葉県こども病院). 総合病院における小児の術前オリエンテーションの実態. 日本小児看護研究学会. 神奈川. 7 月. [日本小児看護研究学会誌 1995; 4(1): 67-8]
- 26) 日沼千尋(東女医大看護短大), 濱中喜代, 大木伸子(東邦医療短大), 中村由美子(北里大大学院), 児玉千代子(東海大), 大矢智子(千葉県こども病院). 小児専門病院における小児の術前オリエンテーションの実態. 日本小児看護研究学会. 神奈川. 7 月. [日本小児看護研究学会誌 1995; 4(1): 69-70]
- 27) 松下由美子\*, 荒木美智子\*(\*自治医科大学), 深川ゆかり. 看護婦の安全態度の構成に関する調査研究. 第 15 回日本看護科学学会. 大宮. 12 月.
- 28) Matsushita Y\*, Araki M\*(\*自治医科大学), Fukagawa Y. A study of the factors that related to nurses' attitudes towards safety: focus on in-ser-
- vice training. Second International Nursing Research Conference. Kobe. September.
- 29) 間瀬由記, 小原 泉, 寺崎明美. 配偶者との死別に対するコーピング. 第 15 回日本看護科学学会. 大宮. 12 月. [日本看護科学会誌 1995; 15(3): 111]
- 30) 神徳規子\*, 中野智津子\*(\*神戸市立看護短大), 吉武香代子. カリキュラム改正後の小児看護学教育の現状 その 3: 小児臨床看護の教授内容の実態. 第 26 回日本看護学会看護教育分科会. 東京. 8 月. [日本看護学会集録. 看護教育 1995; 26: 136-8]
- 31) 吉武香代子. 小児看護・問われているもの. 日本児童文化協会創立 30 周年記念基調講演. 第 15 回こどもの難病シンポジウム. 東京. 6 月 [第 15 回こどもの難病シンポジウム報告書 1995; 11-6]
- 32) 吉武香代子. (シンポジウム) 心身の健康に問題をもつ子どもの現状と課題—看護の立場から—. 第 1 回日本育療学会学術集会. 横浜. 5 月. [育療 1995; 1: 15-6]
- 33) 吉武香代子. (シンポジウム) 私学における看護教育の課題と展望—看護教育のめざすもの—. 日本私立看護大学協会結成 20 周年記念シンポジウム. 東京. 10 月. [看護教育 1996; 37: 180-3]

#### IV. 著 書

- 1) 齋藤禮子. 小児の栄養障害(難治性下痢症)の看護. 松本光子編. 栄養の摂取. 東京: 講談社, 1995: 82-99.
- 2) 齋藤禮子. 子どものリハビリテーション看護. 佐々木日出男, 津曲裕次監. リハビリテーションと看護 その人らしく生きるには. 東京: 中央法規, 1996: 93-102.
- 3) 櫻井尚子. 業務. ホームヘルプサービス業務のガイドライン編集委員会編. 高齢者のためのホームヘルプサービス業務のガイドライン. 東京: 東京都福祉局高齢福祉部, 1995: 15-20.
- 4) 芳賀佐和子. 体温調節. 休息と睡眠. 小玉香津子, 坪井良子, 中村ヒサ編. 看護必携シリーズ 1. 看護の基礎技術 I. 東京: 学習研究社, 1995: 316-65.
- 5) 吉武香代子監修. 野中淳子編著(神奈川県立衛生短大). 子どもの看護技術. 東京: へるす出版, 1995.

#### V. その他

- 1) 朝比奈佳代, 芳賀佐和子, 角濱春美, 吉武香代子. 臨床におけるベッドメイキングの現状と問題点. 臨床看護 1996; 22(2): 268-74.
- 2) 齋藤禮子. 浣腸. 小児科診療 1995; 58(5): 886-7.
- 3) 櫻井美代子. 片麻痺高齢患者の退院後の生活状況に関する研究. 第 2 回木村看護教育振興財団研究助成報告書 1995; 23-8.
- 4) 寺崎明美, 間瀬由記, 小原 泉. 無喉頭者の日常生活と自尊感情との関連. 日本サイコオンコロジー学会

- 誌 1995; 8(1): 137.
- 5) 寺崎明美, 舟島なをみ(千葉大学). (シンポジウム) 「専門看護婦(士)の看護判断能力を育てる基礎教育と臨床経験」司会要約. 日本看護学教育学会誌 1996; 6(1): 90.
  - 6) 寺崎明美, 間瀬由記, 小原 泉, 林 洋一(白百合女子大). 高齢者の配偶者喪失による悲嘆過程とサポートシステムの影響. 平成7年度科学研究補助金(一般研究C) 成果報告書 1996; 1-34.
  - 7) 永野みどり. 褥瘡ケアにおいて見落としがちな事柄. 月刊ナーシング 1996; 16(2): 98.
  - 8) 永野みどり. 褥瘡のアセスメント. 看護技術 1996; 42(1): 34-8.
  - 9) 永野みどり. 褥瘡予防のための体位支持・除圧と体位変換. 褥瘡予防・ケアガイド(別冊エキスパートナース). 東京: 昭林社, 1995: 58-67.
  - 10) 永野みどり. ケーススタディ褥瘡 2度. ケーススタディ褥瘡 4度. 褥瘡ケア. 佐藤エキ子編. 褥瘡ケア. 東京: HBJ 出版, 1995: 97-101.
  - 11) 永野みどり. 粘着性バグの直接装着と頻回の剝離による皮膚障害. ストーマリハビリテーション実行委員会編. ストーマの合併症. 東京: 金原出版, 1995: 75.
  - 12) 芳賀佐和子, 馬詰良樹. 夜間睡眠時体重減少の個人差および季節差に関する研究. 小野スポーツ科学 1995; 3: 113-24.
  - 13) 濱中喜代, ほか. 臨床看護研究の進歩. [短評集] 1995; 7: 163-4.
  - 14) 吉武香代子. 病児の看護. 小児科診療 1995; 58(5): 747-51.
  - 15) 吉武香代子. 看護の風景一昔と今と一小児看護 その1. 私にとっての“昔”一戦後をひきずる時代から一. Nursing Today 1995; 10(10): 74-5.
  - 16) 吉武香代子. 看護の風景一昔と今と一小児看護 その2. 小児病院の誕生. Nursing Today 1995; 10(12): 76-7.
  - 17) 吉武香代子. 看護の風景一昔と今と一小児看護 その3. 小児看護の現在とこれから. Nursing Today 1995; 10(13): 72-3.
  - 18) 吉武香代子, 斎藤禮子, 濱中喜代, 齋藤ゆかり, 中野智津子(神戸市立看護短期大学). 看護基礎教育の中の小児看護学の教育内容・方法に関する総合的研究. 文部省科学研究費補助金(一般研究C) 成果報告書 1996; 1-110.

# そ の 他

## 医学研究審査の年間報告

医学研究審査委員長 林 伸 一

本学ではヒトを対象とする医学研究に伴う倫理的、社会的問題点をチェックし、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、医学研究審査委員会を設置して、申請される該当研究計画の審査を行っている。なお、申請研究課題の大部分を占める薬物治験に関するものは当委員会の下部組織である薬物治験審査委員会(委員長：戸田剛太郎教授)

が、また医療用具治験に関するものは同じく医療用具治験審査委員会(委員長：戸田剛太郎教授)が実質審議を行っている。

'95年度の申請件数は207件('94年度249件)、うち不承認となった申請件数は'94年度にひきつづき0件であった。

'95年度医学研究審査結果

申請区分		承認	不承認	保留	取下げ及び申請の要なし	計	審査申請
薬物治験	第I相試験						
	第II相試験	77				77	77
	第III相試験	62				62	62
	第IV相試験	27				27	27
医療用具治験		3				3	3
新しい診療手技		5		1	1	7	7
移植・人工臓器		2				2	2
人為的受精操作							
その他の臨床研究		15		2	1	18	18
遺伝子操作		2				2	2
RI基礎研究							
病原微生物							
人細胞融合							
人癌細胞		2				2	2
発癌研究							
その他		7				7	7
合計		202		3	2	207	207

## 学内・学外共同研究

学長 岡村哲夫

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75人、学外共同研究で49人の教授が補助を受けている。

平成7年度（'95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。

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	辞退(学外)1件 (30万円)を除く
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	3	150	8	720	保留(学外)1件 (50万円)を除く
4 (1992)	6	700	1	50	7	750	
5 (1993)	7	700	2	100	9	800	辞退(学外)1件 (50万円)を除く
6 (1994)	6	700	2	100	8	800	
7 (1995)	4	580	3	150	7	730	
計	75	10,629	49	1,800	124	12,429	

### 学内共同研究費補助

所 属	研究代表者氏名	研 究 題 目	補助額	共同研究者
医 化 学	大川 清教授 他 5 名	薬剤耐性癌細胞の耐性克服機序の解明とその臨床応用への試み—ドキソルビシン, シスプラチン耐性細胞株を用いた基礎的前臨床的研究—	200 万円	藍沢・大石 両教授
第2内科学	酒井 紀教授 他 11 名	代謝性骨疾患の病態生理解明に関する研究	90 万円	前川 教授
脳神経外科学	阿部俊昭教授 他 11 名	マウス初期神経胚培養法の確立と神経管閉鎖および眼胚形成の機序に関する研究	90 万円	牛島・北原 両教授
麻 酔 科 学	天木嘉清教授 他 3 名	質量分析法による医学試料中のエイコサノイド類測定	200 万円	岡野・高津 両教授

研究課題：薬剤耐性癌細胞の耐性克服機序の解明とその臨床応用への試み—ドキソルビシン, シスプラチン耐性細胞株を用いた基礎的前臨床的研究—

研究代表者：生化学講座第1 大川 清  
 共同研究者：生化学講座第1 朝倉 正  
 // 高田耕司  
 産科婦人科学講座 田中忠夫  
 // 横山志郎  
 泌尿器科学講座 大石幸彦  
 // 浅野晃司

薬剤耐性癌細胞の耐性克服機序の解明とその臨床応用のために、以下の研究を行った。

生化学講座第1では、多剤耐性克服可能な蛋白質結合型抗癌剤、ドキソルビシン (DXR)-ウシ血清アルブミン複合体 (DXR 複合体) の耐性克服の機序を明らかにするため、DXR 耐性ラット肝癌細胞内での薬物動態を検索した。そして、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれた DXR 複合体はリソソームで分解後、低分子化した DXR 複合体分解物が細胞質中に再放出され、標的小器官へ運ばれ殺細胞効果を発現する事実を得た。また DXR 複合体分解物の一部は DXR と同様 P 糖蛋白質 (Pgp) により細胞外へ汲み出され、この汲み出される分解物にも殺細胞効果があることが明らかとなった。これらの結果から Pgp に汲み出されない DXR 複合体の必要最小の構造を検索中である。

産科婦人科学講座では、CDDP 耐性関連遺伝子の検索とコード蛋白質の単離のため、ヒト CDDP 耐性卵巣癌細胞から cloning された cDNA をヒト CDDP 感受性細胞株に transfection し CDDP 感受性を調べた。Transfectant は約 4-10 倍高い CDDP

耐性の獲得が観察され、当該 cDNA が CDDP 耐性遺伝子であることが証明された。現在、この cDNA からの recombinant 蛋白質の発現および精製により生体内での局剤や機能が明らかになりつつある。

泌尿器科学講座では、臨床例の解析と治療への応用のために、泌尿器科悪性腫瘍の中でも CDDP に対して感受性の高い膀胱腫瘍と精巣腫瘍の手術検体から DNA, mRNA を抽出し、CDDP 耐性遺伝子の発現を分子生物学的手法を用いて検索している。また高分子化 DXR 複合体の膀胱注入等の臨床応用も検討したい。

\*

研究課題：代謝性骨疾患の病態生理解明に関する研究

研究代表者：内科学講座第2 酒井 紀  
 共同研究者：川口 良人, 川上 憲司, 司馬 立,  
 曾 雌 茂, 前川 喜平, 臼井 信男,  
 望月 弘, 片山 章, 楠原 浩二,  
 落合 和彦, 佐々木 寛

#### I. 研究目的

代謝性骨疾患は、加齢、ホルモンの影響、微量元素、腎機能などにより発症する骨病変の総称であり、さまざまな病態において認められる。しかし、その病像は基本的には骨塩量の変化として捉えられている。

代謝性骨疾患の病態生理解明に関する学内共同研究は、各種病態における骨塩量の変化を従来行ってきた方法とは異なり、客観的、再現性に優れ、さらに非侵襲的方法として反復測定が可能な dual energy X-ray absorptiometry 骨塩量測定装置 (DEXA: Lunar, USA) を用いて、測定法の評価を検討するとともに、本装置の臨床研究面での応用、さ

らに、今後の研究活動の情報を得ることを目的として共同研究を行った。

## II. 研究成果

本測定法の機械的精度を死体骨を対象に骨塩量を測定し、同資料を灰化、骨構成ミネラルを実測、両者の測定値間に高い相関を得た。

ついで、各種の病態における骨塩量の変化を検討し、①腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症における副甲状腺摘除後の骨塩量の回復の推移。②腹膜透析患者の筋肉量 lean body mass は、長期透析に伴う筋肉量の減少と内因性 IGF-1 濃度との関連。③ネフローゼ患児での、ステロイド治療が早期から骨塩量の喪失をきたすこと。④骨粗鬆症における活性型 Vit D<sub>3</sub> 投与による腰椎骨塩量の増加を認めた群と認めない群の病態。⑤さらに、⑥閉経期以後の骨塩量の喪失にエストロゲン製剤を投与し、骨塩量が増加することなどを明らかにした。

\*

研究課題：「マウス初期神経胚培養法の確立と神経管閉鎖および眼胚形成の機序に関する研究」

研究代表者：脳神経外科学 阿部 俊昭

共同研究者：牛島 定信, 北原 健二, 田中 順一, 河合 一重, 中山 和彦, 松島 宏, 中原 成浩, 渡部 和彦, 敷島 敬吾, 福田 隆浩, 田中 英明

## 研究成果

脊髄披裂の病態究明のため3つの実験を行い、次に述べる3つの成果が得られた。

成果1. 神経管癒合不全の発生病態の解明を目的とした、外因性レクチン投与による実験的脊髄披裂の作成。

実験的には神経細胞表面に存在する炭水化物が細胞相互作用に重要な役割を果たしていることが示唆され、さらに臨床的に遭遇する先天性脊髄披裂においても細胞表面に存在する糖蛋白の糖側鎖がなんらかの形で障害を受けたことがその発生の主因であるという結論を得た。

成果2. マウス胎生期脊髄ニューロン及びグリアの分化増殖に対する羊水の影響について。

over growth を主体とする組織変化は神経管癒合不全の原因ではなく、開裂した神経管が胎内で直接羊水と接触することにより二次的に生じた現象であるという結論を得た。

成果3. 先天性二分脊椎マウス脊髄破裂部におけ

る免疫組織学的検討。

GFAP の発現状況により、脊髄披裂部背部より gliosis の進行が認められた。これが脊髄披裂における不可逆的神経機能障害の原因と考えられた。

## 結論

3つの研究成果を総合すると、神経管癒合不全の原因は神経細胞間の認識障害に伴う一次的閉鎖不全が根本をなしていると思われた。また脊髄披裂における組織所見は開裂した neural Placode に羊水が外因性に作用することによる gliosis を主体とした二次的現象であり、脊髄披裂における重篤な不可逆性神経機能の病態は、この gliosis の進行という組織学的変化に由来する可能性が考えられると思われた。

\*

研究課題：質量分析法による医学試料中のエイコサノイド類測定

研究代表者：麻酔科学 天木 嘉清

共同研究者：高津 光洋, 岡野 弘, 永倉 俊和

## 初年度研究成果

生体中のエイコサノイド類の作用は、微量であることと多種類のプロスタグランジン (PG) がある一定のバランスをもって作用しあっていると考えられていることから、医学試料中における測定には質量分析法による一斉分析が最もそれに適合した測定方法と考えられる。過去の学内共同研究により9 $\alpha$ -11 $\beta$  プロスタグランジン F2 (プロスタグランジン D2 (PGD2) の一次分解物) の測定法を確立しているため、それを基に多種類の PG の一斉分析を行う方法を検討した。その結果、TXB2, 6-keto PGF1 $\alpha$ , PGF2 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -11 $\beta$  PGF2, 8-epi PGF2 $\alpha$ , PGD2, PGE1, PGE2 の9種類の PG を一試料一回の測定で定性定量する方法を確立した。

その方法を用いて、ヒト臍帯血より血液幹細胞因子で誘導した肥満細胞を用い、IgE-抗 IgE で刺激した後、培養液中の PG を測定し、PGD2 を主として微量の9 $\alpha$ -11 $\beta$  PGF2 が遊離することを確認し、*in vitro* のアレルギー反応実験系を確立した。

そのほかに、現在乳幼児突然死の血液を集積中で、PG の一斉分析法を用いて乳幼児突然死症候群 (SDIS) に関与すると予想される PG の同定と法医学的な評価法の検討を実施中である。現在までに1例であるが PGD2 の異常高値を示す検体を発見し、SDIS の要因の一つであると予想されているアナフラキシーショックの可能性を示唆する結果を得た。

同様に全身麻酔に伴う血流及び血圧調節に関わる

PGの役割を明らかにするために、この一斉分析のための試料を集積中であり、手術中の麻酔管理等の指標として臨床的な利用を検討中である。

また、髄液中のPGを測定したところ、微小血管で

の血圧調節作用と似たTXB<sub>2</sub>と6-keto PGF<sub>1α</sub>の変動が、ウイルス性髄膜炎等の病態との関連で測定され、脳圧などに関連した髄液内ひいては脳室内のPGの役割なども含めて、検討を行っている。



## あ と が き

編集委員 栗原 敏

東京慈恵会医科大学教育・研究年報、第15号、1995年版が刊行されることになりました。このような立派な教育・研究年報が刊行される運びとなったのは、執筆・編集に関係している関係各位のご協力の賜と感謝いたします。

現在、本学では講座制の見直し、外来の診療科制導入、カリキュラムの改編、新病棟の建築などが進行しており、本学も大学改革の波にもまれているというのが現状だと思います。このような変革期に必要なとなるのは、現状を正確に分析できる情報です。その情報に基づいてどのような改革が必要なのかを熟慮することが必要と思います。他大学に追従して機構を変えても必ずしも成功するとは限りません。多くの労力を費やしても、結局、徒労に終わることにもなりかねません。

この教育・研究年報には本学における1年間の研究と教育の活動が報告されています。これまでに刊行された教育・研究年報をもとに調査すれば、本学の学術活動の一面を評価することができます。本学の学術活動の現状はどうか。いま、本学が向かおうとしている目標を達成するにはどのような改革が必要なのか。これらの問に対する答えの基礎資料をこの年報は提供してくれるものと思われま

す。編集委員を務めるようになってから3年になりますが、毎年、7月の声を聞くと教育・研究年報を編集しなくてはならないという切羽詰まった気持ちになります。各部署から提出された原稿を読んでいて、余

りにも書式が守られていないので、本年は、教育研究年報の連絡委員を決めていただき、疑問点は連絡委員を通して答えていただくようにしました。また、直接、原稿をワードプロセッサに入力する研究補助員の方を対象に、教育・研究年報の書き方講習会を開催しました。この講習会では、書式・特に業績の記載法について解説し、それに則って文献の記載を統一していただくようお願いしました。昨年までと比べて誤記は大変少なくなりましたが、まだ、文献の記載法が十分に守られていないようです。文献の記載法は雑誌間で統一されていないので、書くときに煩雑と思われるのでしょうか。しかし、このような年報を作るときに、正確に統一した形で業績を記載することが、この教育・研究年報を学術活動の評価の資料として用いる時に大切なのであります。編集者の立場に立って、少し注意を払ってお書きいただければ、誤記は非常に減るのではないかと思います。次号の編集に向けて、正確な記載をお願いしたいと思います。

本号の編集にあたり、各部署の担当者の方、学事課、および医学情報センターにご協力いただきましたことに対し厚く御礼申し上げます。

編集委員長：山下 廣

編集委員：栗原 敏

小森 亮、松井道彦





動脈硬化指数	[三病内 2]	100
動揺病	[耳 鼻]	163
動揺病スコア	[宇 宙]	211
depeptidyl peptidase	[解 1]	23
dermatofibrosarcoma protuberans	[病 理]	44
diffuse mesangial	[病 理]	42
Diffuse mesangial hypercellularity (DMH)	[小 児]	109
D-loop 領域	[法 医]	60
DNA 合成	[青 内]	92
DNA ploidy	[病 理]	43
	[脳 外]	138
DNA ploidy pattern	[三 病 外]	132
DNA 分析	[法 医]	60
DNA 付加体	[環 保 医]	57
DNA ポリメラーゼ	[熱 医]	63
DNA 損傷	[環 保 医]	56
Dynamic Cardiomyoplasty	[心 外]	147
<b>E</b>		
エッケルトラグスクリュー	[ 歯 ]	184
エクオリン	[生 2]	30
エンドセリン	[内 2]	77
	[脳 外]	138
エネルギー変換機構	[生 1]	28
エピネフリン	[麻 酔]	168
エピトープ	[D N A]	197
エラスターゼ	[柏 救]	181
エロソル吸入シンチグラフィ	[内 3]	83
エリスリロポイエチン	[内 2]	77
エスケープ変異	[微 1]	50
エタノール注入療法 (PEIT)	[三病内 1]	97
泳法種目	[体 力]	209
栄養核	[医 国 領]	222
疫学方法論	[環 保 医]	57
液体シンチレーション測定装置	[R I]	207
塩酸ランベリゾン	[ 歯 ]	183
EGF	[生 化 2]	36
Ehrlich 腹水癌細胞	[微 2]	54
EIS	[内 視]	175
e 抗原	[内 1]	71
elastase inhibitor	[柏 救]	182
E-max の計測	[小 児]	109
endocrine cell micronest	[病 理]	44
endotoxemia	[柏 救]	182
endotoxin	[柏 救]	182
endotoxin 吸着フィルター	[柏 救]	182
Entamoeba dispar	[熱 医]	63
ERCP	[内 視]	175
ETA	[D N A]	196
	[D N A]	198
ETB	[D N A]	196
	[D N A]	198

Expandable metallic stent	[内 視]	175
<b>F</b>		
フェニールアセトン	[法 医]	61
フェノチアジン系薬物	[法 医]	61
フィブロネクチン	[外 1]	121
フィブリン	[微 2]	53
フィブリン局注	[柏 救]	182
フィブロネクチン	[微 2]	53
フィードバック調節	[生 化 2]	35
フィットネスレベル	[健 医]	215
フレームシフト	[生 化 2]	36
不感蒸泄	[生 1]	28
腐骨形成	[ 歯 ]	184
副鼻腔炎	[耳 鼻]	163
副胃動脈	[解 1]	22
副腎皮質細胞	[薬 1]	38
副肝動脈	[解 1]	22
副甲状腺ホルモン	[内 2]	78
腹腔動脈	[解 1]	22
腹腔鏡アシスト	[三 病 外]	132
腹膜炎	[柏 救]	182
腹膜機能	[柏 内]	178
腹水	[三病内 1]	97
不明熱	[柏 内]	179
不整脈	[内 4]	88
不整脈死	[法 医]	60
不等分裂	[医 国 領]	222
fentanyl	[薬 2]	41
Fibroblast growth factor (FGF) receptor の遺伝子異常	[小 児]	108
FISH 法	[病 理]	44
Floating Radioluminography	[R I]	207
free Ub	[生 化 1]	33
$\alpha$ -fucosidase	[内 1]	72
functional MRI	[ 放 ]	118
fura-2	[生 2]	30
furaptra	[生 2]	31

<b>G</b>		
ガイドワイヤー型超音波 ドップラー流速計	[小 児]	109
	[ 眼 ]	159
ガンツフェルド	[微 2]	54
ギムザ染色	[健 医]	215
ゴルフスィング	[解 2]	26
ゴルジ装置	[外 1]	121
グルタミン経腸投与	[微 2]	54
グラム陰性桿菌	[環 保 医]	56
ギャップ結合	[環 保 医]	56
概日リズム	[内 4]	87
外傷・障害	[健 医]	215
顎下腺	[生 化 2]	36
顎関節症	[ 歯 ]	184

癌化学療法	[内 3]	82	肺癌	[内 4]	88
	[青 外]	130		[三病内 2]	100
眼窩腫瘍	[眼]	160		[柏 内]	179
眼瞼黄色腫	[皮]	114	肺換気運動	[薬 2]	41
顔面骨再構築	[形 成]	142	敗血症	[微 1]	52
顔面神経麻痺	[耳 鼻]	164		[柏 救]	182
癌性気道閉塞	[内 視]	175	肺機能	[外 1]	122
眼振阻止症候群	[眼]	159	肺抗酸菌症	[三病内 2]	100
癌抑制遺伝子	[青 内]	92	肺迷走神経反射	[薬 2]	41
癌抑制遺伝子 p53	[外 1]	122	肺内異所性骨化	[三病内 2]	100
画像診断レポート・ファイリングシステム	[放]	117	肺線維症マウス	[三病内 2]	100
			肺切除	[三病外]	132
劇症肝炎	[柏 救]	182	肺切除術	[外 1]	122
原因不明習慣流産	[産 婦]	150	肺伸張受容器	[薬 2]	41
原発性肝細胞癌	[三病内 1]	97	肺塞栓症	[内 4]	88
原発性硬化性胆管炎	[三病内 1]	97		[内 3]	83
極低出生体重児	[小 児]	108	廃用性萎縮	[リハ]	170
合指症	[形 成]	142	波状肋骨	[環 保 医]	56
逆転写酵素 (RT)	[微 1]	51	白血球	[微 2]	54
			白血球の貪食	[微 2]	54
$\gamma\delta$ T 細胞	[心 外]	147	白血病	[内 2]	78
			白血病細胞	[青 内]	92
G-CSF	[臨 検]	67	白筋	[解 1]	23
	[内 2]	78	破骨細胞	[解 1]	23
	[整 形]	135		[整 形]	135
	[脳 外]	138	半導体レーザー血流計	[リハ]	170
	[柏 内]	179	発射活動	[麻 酔]	167
GFAP	[脳 外]	139	発癌	[生 化 2]	36
	[神 研]	199	平滑筋	[生 1]	28
GH の体重増加作用	[解 2]	25		[生 2]	31
GH リセプター	[解 2]	25	変異原性	[環 保 医]	56
glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)	[神 研]	199	左手フェイコ法	[眼]	159
			皮膚レーザー治療	[形 成]	143
GMP 140	[内 1]	71	光伝播	[医 国 領]	218
gp120	[微 1]	51	肥満	[生 化 2]	36
granulo-reticular spheroid body (GRSB)	[神 研]	199	肥満細胞	[健 医]	213
			非線形最小二乗法	[耳 鼻]	163
GTP- $\gamma$ S	[産 婦]	151	皮脂腺	[脳 外]	140
			皮膚 Lewy 小体	[皮]	114
			非小細胞肺癌	[神 研]	199
H			脾摘	[三病外]	132
ハイブリッド細胞	[環 保 医]	56	脾臓	[外 1]	121
ヘルメット	[脳 外]	139	歩行分析	[宇 宙]	211
ヒアルロン酸膜	[整 形]	135	翻訳フレームシフト	[リハ]	171
ヒス東電位	[内 4]	88	法医病理学	[生 化 2]	36
ヒト半月板細胞	[整 形]	134	法医中毒学	[法 医]	60
ヒト乳頭腫ウイルス	[皮]	113	胞状奇胎	[法 医]	61
ヒトリンパ球の染色体分析	[放]	118	放射能測定法	[病 理]	43
ヒト臍帯血由来肥満細胞	[小 児]	109	放射線感受性プロモーター	[R I]	207
ヒト脾臓癌	[微 1]	52	放射線療法	[微 1]	51
ヒト胎児	[病 理]	45		[三病外]	132
ホルモン感受性	[外 1]	122		[柏 内]	179
ホルター胃電図	[内 1]	71		[歯]	184
				[歯]	184
肺アスペルギローマ	[三病内 2]	100	表皮ブドウ球菌	[微 2]	53
肺アスペルギルス症	[三病内 2]	100	標的型超音波併用血栓溶解療法	[M E]	201
肺毒性	[柏 内]	179			

表在知覚検査	[青 内]	92	移植腎	[病 理]	43
hCG	[産 婦]	151	一酸化窒素	[青 内]	91
HDL 亜分画	[青 内]	92	医用高次元像	[M E]	202
Heat shock protein	[心 外]	147	依存性薬物	[精 神]	104
Helicobacter pylori	[外 1]	122	Ia	[眼 ]	160
Helicobacter pylori (HP)	[柏 内]	178	<sup>123</sup> I-BMIPP 心筋シンチ	[柏 内]	178
herpes simplex virus	[内 1]	71	ICAM-1	[内 1]	71
Hind III	[皮 ]	113	ICG	[眼 ]	160
HIV の中枢神経	[微 2]	54	IDDM	[三病内1]	96
HIV ウイルス	[小 児]	108	IDDM の疫学	[環 保 医]	57
HLA 抗原系	[微 1]	50	IFN- $\gamma$	[内 3]	82
homodigital subcutaneous flap	[産 婦]	151	IgA 腎症	[眼 ]	160
H. pylori	[形 成]	143	IgE	[内 2]	76
hypercellularity	[臨 検]	66	IgG 結合ドメイン	[小 児]	109
	[病 理]	42	<sup>125</sup> I-IgG1	[熱 医]	63
			IL-1	[D N A]	197
I			IL1-ra	[微 2]	54
イメージングプレート	[R 1]	207	IL4	[R 1]	207
イメージサイトメトリー (CAS)	[病 理]	43	IL-4	[眼 ]	160
インドヒラマキガイ	[環 保 医]	57	IL-8	[内 1]	71
インピーダンス	[環 保 医]	57	in situ hybridization 法	[内 1]	71
インスリン	[宇 宙]	211	insulin-like growth factor-1	[熱 医]	63
インスリン依存型糖尿病	[生 化 2]	36	Integrin	[D N A]	197
インスリン受容体基質-1	[柏 内]	178	interventional radiology	[解 2]	26
インスリン感受性	[生 化 2]	36	IPF	[内 1]	71
インスリン抵抗性	[内 3]	83	IRS-1	[皮 ]	113
インターフェロン	[内 3]	83	IRS-1 欠損マウス	[皮 ]	114
インターロイキン	[内 1]	72	IRS-2	[内 1]	71
インターロイキン 12	[小 児]	108	ITP	[内 1]	71
インターロイキン (IL)-1B	[脳 外]	138	IV 型コラーゲン	[放 ]	118
イソフルラン	[解 2]	26	IVR		
イソプロテレノール	[麻 酔]	167			
	[生 2]	30			
胃悪性リンパ腫	[病 理]	44	自動化判定機能	[健 医]	213
遺伝	[小 児]	108	耳管開放症	[耳 鼻]	163
遺伝カウンセリング	[生 化 2]	36	耳管機能	[耳 鼻]	163
遺伝性肥満マウス	[熱 医]	63	実験腫瘍	[青 外]	130
遺伝性腎癌ラット	[生 化 2]	36	実験的膀胱癌	[病 理]	43
遺伝子治療	[病 理]	45	実験的癌化学療法	[内 3]	82
	[微 1]	50	実験的関節炎	[内 3]	82
	[小 児]	108	自己愛性人格	[精 神]	104
遺伝子クローニング	[生 化 2]	36	腎不全	[柏 救]	182
	[熱 医]	63	人工気象室	[小 児]	109
遺伝子欠損マウス	[生 化 2]	36	人工股関節	[整 形]	135
遺伝相談外来	[生 化 2]	36	自律神経	[内 4]	87
胃癌	[産 婦]	151	持続的血液濾過透析	[柏 救]	182
	[外 1]	121	女性神経症	[精 神]	103
	[青 外]	130	上皮成長因子(EGF)	[生 化 2]	36
胃原発平滑筋肉腫	[病 理]	44	上咽頭癌	[放 ]	119
胃排出能	[内 4]	88	上行頸動脈	[解 1]	23
胃十二指腸潰瘍	[柏 内]	178			
胃潰瘍	[内 1]	71			
一回拍出量	[宇 宙]	211			
医療情報処理	[環 保 医]	57			
医師患者関係	[柏 内]	179			
胃・食道静脈瘤	[内 1]	72			
移植医療	[法 医]	60			

循環系のシミュレーション	[M E]	202
術前深達度診断	[三病外]	132
十二指腸	[内 1]	71
重心動揺	[生 2]	31
重症筋無力症	[内 2]	78
重症頭部外傷	[脳 外]	139
循環力学	[M E]	202
術後感染症	[外 1]	121
重心動揺	[内 3]	83

K

カエル	[薬 2]	40
カフェイン	[生 2]	30
カポジ水痘様発疹症	[皮 放]	113
カラードブラ	[放]	117
カルシウム	[整形]	134
カルシウム拮抗剤	[青内]	93
ケトン体	[法医]	60
キサントニン尿症タイプ1	[内 2]	77
キセノン造影CT	[リハ]	171
コアグララーゼ	[微 2]	53
コビトラット	[解 2]	25
コンピューター解析	[脳 外]	139
コラーゲン	[微 2]	53
コレステロール	[薬 1]	38
	[内 4]	87
	[医国領]	219
クモ膜下出血	[脳 外]	138
クリノリール	[内 2]	77
クリスタル紫	[微 2]	54
クローン病	[三病内1]	97
クロン抗体	[生化1]	33
過敏性間質腎炎	[病理]	42
下顎骨移動術	[歯]	184
下顎骨関節突起骨折	[歯]	184
化学療法	[三病外]	132
化学療法 (FLEP 化学療法)	[外 1]	122
過負荷	[体力]	209
花粉	[DNA]	197
花粉管細胞	[医国領]	222
海馬	[麻酔]	168
解剖	[脳 外]	139
回復予測	[リハ]	171
解離性同一性障害	[精神]	103
解析	[脳 外]	140
潰瘍性大腸炎	[三病内1]	97
	[外 1]	121
潰瘍修復機序	[柏内]	178
拡張型心筋症	[三病内2]	101
核医学	[三病内2]	100
隔膜形成体	[医国領]	222
角膜内皮細胞	[眼]	159
覚醒剤中毒	[法医]	60
冠動脈ドブラ法	[内 2]	78
冠動脈硬化	[内 4]	87

冠動脈硬化症	[三病内 2]	100
冠動脈硬化症の進展	[三病内 2]	100
肝不全	[柏 救]	182
肝癌細胞	[三病内 1]	97
感受性試験	[青 外]	130
汗管腫	[皮]	114
換気調節	[薬 2]	41
肝硬変	[臨 検]	67
	[三病内 1]	97
肝虚血	[内 1]	71
肝細胞癌	[病理]	44
	[内 1]	72
幹細胞移植	[小 児]	108
肝細胞増殖	[生化 2]	36
肝細胞増殖因子 (HGF)	[三病内 1]	96
肝再生	[外 1]	122
乾癬	[皮]	113
肝線維化	[内 1]	71
感染巣	[柏 救]	182
間接蛍光抗体法	[医国領]	222
間質性肺炎	[病理]	45
	[内 4]	88
	[内 視]	175
緩和医療	[病理]	45
間葉性軟骨肉腫	[病 理]	45
加齢的变化	[解 1]	22
下肢静脈瘤	[外 1]	123
活性酸素	[柏 救]	181
活性酸素抑制	[柏 救]	181
活性ビタミン D 治療	[内 2]	77
下垂体機能障害	[脳 外]	140
家庭訪問	[環 保 医]	57
川崎病冠動脈石灰化	[小 児]	109
家族性乳癌	[外 1]	122
血中カテコールアミン	[三病内 1]	97
経皮経胃内視鏡下粘膜切除	[三病外]	132
経肛門内視鏡下マイクロサージェリー	[三病外]	132
蛍光ラテックスビーズ	[外 1]	123
頸横動脈	[解 1]	22
鶏卵尿漿膜	[解 2]	25
痙攣	[薬 1]	38
頸神経叢	[解 1]	23
傾斜回転負荷	[宇 宙]	211
経頭蓋超音波コンピュータ画像法	[M E]	202
血管内皮	[解 1]	23
血管内腔構造	[M E]	202
血管肉腫	[皮]	114
血管性拒絶反応	[病理]	43
血管新生	[解 2]	25
血管新生阻害物質	[外 1]	123
血管収縮物質	[脳 外]	138
血管増生因子	[病理]	43
顕微受精 (ICSI)	[産 婦]	150
肩甲上動脈	[解 1]	23
健康教育	[環 保 医]	57
	[健 医]	213
腱索巻き込み法	[心 外]	148

顕性潜伏眼振	[ 眼 ]	159	骨転移治療	[ 放 ]	118
血清IgM	[外 1]	121	骨髄移植	[柏 内]	179
血清コリンエステラーゼ	[臨 検]	66	硬直	[生 1]	28
血清診断	[外 1]	121	好中球	[柏 救]	181
血栓溶解	[内 4]	87	好中球凝集能	[内 3]	82
	[M E]	201	好中球血管外遊走	[柏 救]	182
血漿交換	[柏 救]	182	好中球機能	[内 2]	78
血漿タンパク	[微 2]	53	好塩基球	[小 児]	109
血圧のスペクトル解析	[内 3]	83	興奮性アミノ酸	[薬 2]	41
血液分布	[宇 宙]	211	興奮収縮連関	[生 2]	31
血液浄化法	[柏 救]	182	抗癌剤	[三 病 外]	132
血液レオロジー	[内 3]	82	膠原病	[小 児]	108
血流四次元像	[M E]	202	咬合管理	[ 歯 ]	184
気管・気管支形成術	[外 1]	122	抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体	[柏 内]	178
気管支喘息	[内 4]	88	抗ヒトメラノーマ抗体	[ 眼 ]	160
気管支喘息児	[小 児]	109	後胃動脈	[解 1]	23
筋弛緩薬	[麻 酔]	167	高次元画像解析	[法 医]	61
筋長	[生 2]	30	高次脳機能	[リハ]	171
筋原線維	[生 1]	28	甲状頸動脈	[解 1]	23
筋萎縮性側索硬化症	[神 研]	199	甲状腺癌	[外 1]	121
筋解離術	[整 形]	135	好感度	[体 力]	209
筋血流量	[リハ]	170	交感神経作動薬	[ 歯 ]	183
近交系マウス	[体 力]	209	硬化療法	[外 1]	123
機能温存術	[三 病 外]	132	硬化性腹膜炎	[内 2]	77
機能温存術式	[青 外]	130	高血圧	[内 2]	77
筋力増強	[リハ]	170		[内 3]	83
近赤外分光法	[臨 検]	66	高血圧性肥大心	[青 内]	92
筋線維組成	[体 力]	209	高血圧性心肥大	[内 3]	82
筋小胞体	[生 2]	30	高血圧症	[柏 内]	178
金属アレルギー	[ 皮 ]	113	抗菌薬	[柏 内]	177
起立性低血圧	[内 1]	72	抗甲状腺癌モノクローナル抗体	[外 1]	121
希少疾病用医薬品	[熱 医]	64	口腔換気運動	[薬 2]	40
基礎代謝量	[体 力]	209	硬膜外麻酔	[麻 酔]	167
基底膜	[解 2]	25	高尿酸血症	[内 2]	77
喫煙	[健 医]	213	抗利尿ホルモン	[内 2]	77
骨格筋	[生 1]	28	虹彩毛様体嚢腫	[ 眼 ]	160
	[生 2]	31	光線過敏型薬疹	[ 皮 ]	113
骨格筋ハイブリッド補助循環装置	[心 外]	147	光線過敏症	[ 皮 ]	113
骨格筋ポンプ	[心 外]	147	格子状網膜光凝固	[ 眼 ]	160
国際比較研究	[精 神]	104	後肢懸垂	[体 力]	209
国際保健	[環 保 医]	57		[宇 宙]	211
呼吸調節	[薬 2]	41	後肢懸垂法	[リハ]	170
呼吸中枢	[薬 2]	40	高脂血症	[内 3]	83
呼吸不全	[柏 救]	182		[内 3]	83
呼吸反射	[薬 2]	41		[青 内]	92
呼吸器感染症	[柏 内]	177	抗心筋細胞抗体	[青 内]	92
呼吸リズム形成機構	[薬 2]	41	高強度光	[精 神]	104
呼吸性リズム	[薬 2]	40	後天性免疫不全症	[微 1]	50
根端細胞	[医 国 領]	222	後天色覚異常	[ 眼 ]	159
鼓室硬化症	[耳 鼻]	162	高トリグリセライド血症	[三病内 2]	101
骨芽細胞	[解 1]	23	喉頭麻痺	[耳 鼻]	163
	[整 形]	135	屈筋健損傷	[整 形]	135
骨減少症	[内 3]	83	空間識	[耳 鼻]	163
骨巨細胞腫	[整 形]	135	強迫性障害	[精 神]	104
骨・軟部腫瘍	[病 理]	44	境界性人格	[精 神]	103
骨細胞	[解 1]	23	頬骨弓幅	[解 1]	22



狭窄拡張術	[内 視]	175	ミトコンドリア遺伝子	[青 内]	92
強心薬	[内 4]	88	モノクローナル抗体	[病 理]	45
共焦点レーザー顕微鏡	[解 2]	26		[微 1]	50
共焦点レーザースキャン顕微鏡	[医 国 領]	222	モルモット喘息モデル	[小 児]	109
狭頭症	[脳 外]	139			
吸光特性	[眼]	160	巻き爪	[形 成]	143
救命救急センター	[精 神]	105	膜性腎症	[病 理]	43
急性胃粘膜障害	[柏 救]	182	慢性関節リウマチ	[整 形]	134
急性冠症候群	[心 外]	147	慢性動脈閉塞症疾患	[外 1]	123
急性肺炎	[内 3]	83	慢性GVHD	[柏 内]	179
急速凍結固定法	[医 国 領]	222	慢性疲労症候群	[内 3]	82
			慢性気管支喘息	[内 3]	83
K チャネル	[内 2]	77		[三病内 2]	100
keratinocyte growth factor	[耳 鼻]	162	慢性肺炎	[内 1]	72
keratinocyte growth factor receptor	[耳 鼻]	162	慢性透析治療	[柏 内]	178
ketamine	[薬 2]	41	慢性痛	[歯]	184
20 KGH	[解 2]	25	迷走神経	[薬 2]	41
22 KGH	[解 2]	25	眩暈	[青 内]	92
ki-67	[病 理]	45	免疫複合体	[内 1]	71
81 mKr 換気シンチグラフィ	[三病内 2]	100	免疫組織化学	[解 2]	26
				[整 形]	135
				[神 研]	199
				[体 力]	210
				[体 力]	210
				[病 理]	44
				[内 2]	77
				[三病内 1]	97
				[内 1]	72
				[三病内 1]	97
				[三病内 1]	96
				[三病内 1]	97
				[外 1]	122
				[精 神]	104
				[精 神]	104
				[生 2]	31
				[眼]	160
				[眼]	159
				[解 2]	26
				[青 内]	93
				[薬 2]	41
				[麻 酔]	168
				[三病内 1]	97
				[皮]	113
				[D N A]	197
				[三病内 2]	101
				[薬 2]	41
				[病 理]	44
				[D N A]	198
				[薬 2]	41
				[精 神]	104
				[放]	118
				[生 化 2]	36
				[三病内 2]	100
				[臨 検]	66

MRSA	[内 2]	78	Na/Ca exchanger	[青 内]	91
mtDNA	[法 医]	60	naloxone	[薬 2]	41
multi-focal-ERG	[眼]	159	neural cell adhesion molecule	[整形]	135
<b>N</b>					
ナトリウム利尿ペプチド	[内 2]	77	Neurofibromatosis	[皮]	113
ネフローゼ症候群	[小 児]	109	neurofibromin	[皮]	113
ニホンヤマビル	[環 保 医]	57	neurofilament	[神 研]	199
内皮細胞	[解 2]	25	NFD	[脳 外]	139
内因系凝固	[内 3]	82	NGF/NGFR カスケード	[小 児]	108
内頸静脈酸素飽和度	[脳 外]	139	Nicorandil	[心 外]	147
内視鏡外科	[青 外]	130	nicotine	[三病内 2]	100
内視鏡下鼻内手術	[耳 鼻]	163	NIDDM 患者	[三病内 2]	101
内視鏡手術	[形 成]	143	NIH/3T3	[微 2]	53
内視鏡的胃粘膜切除	[三 病 外]	132	Nippostrongylus	[熱 医]	63
内視鏡的胃瘻造設術 (PEG)	[内 視]	176	NK cell	[三 病 外]	132
内視鏡的静脈瘤結紮術	[内 視]	175	nm23/NDP kinase	[外 1]	122
内視鏡的硬化療法	[内 視]	175	NMDA 受容体	[薬 2]	41
内視鏡的粘膜切除術	[内 視]	175	NO	[内 1]	72
内視鏡的乳頭括約筋切除術	[内 視]	175	non-NMDA 受容体	[薬 2]	41
内視鏡的レーザー治療 (Nd: YAG, Diode)	[内 視]	175	Nramp	[三病内 2]	100
内視鏡的止血	[三病内 1]	97	NSAIA	[柏 内]	179
内視鏡的止血法	[内 視]	175	NSAIDs	[内 2]	77
内側上オリブ核	[柏 救]	182	<b>O</b>		
軟部血管内皮腫	[小 児]	108	オカダ酸	[生 1]	29
軟骨分化	[病 理]	44	オピオイド	[薬 2]	40
熱測定	[整 形]	134	オピオイド受容体	[薬 2]	41
日本人ゴーシェ病の遺伝子型	[生 1]	28	オルニチン脱炭素酵素 (ODC)	[生 化 2]	35
二次性副甲状腺機能亢進症	[小 児]	108	オッシレータ	[薬 2]	41
脳ドック	[内 2]	77	オゾン水	[臨 検]	66
脳ドック	[健 医]	213	音楽刺激	[M E]	201
能動義手	[リハ]	172	横隔神経	[薬 2]	41
脳動静脈奇形	[脳 外]	140	黄色ブドウ球菌	[麻 酔]	167
脳動脈硬化	[内 4]	87	黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖	[微 2]	53
脳外傷	[リハ]	171	黄色ブドウ球菌プロテイン A	[微 2]	54
脳循環	[内 4]	87	親子鑑定	[R I]	207
脳循環動態	[M E]	201	ob/ob	[法 医]	61
脳幹	[薬 2]	40	ODC	[生 化 2]	36
脳幹部損傷	[法 医]	60	ODC 分解調節	[生 化 2]	35
脳血管攣縮	[脳 外]	138	ODC 不安定化	[生 化 2]	35
脳血管障害	[柏 内]	177	1 $\alpha$ , 25 (OH) $_2$ D $_3$	[内 2]	77
脳血流量	[リハ]	171	open peritoneal drainage	[柏 救]	182
脳梗塞	[内 2]	78	ovine GH	[解 2]	26
脳虚血	[生 化 1]	33	<b>P</b>		
脳死	[法 医]	60	パニック障害	[精 神]	104
脳神経	[薬 2]	40	パーキンソン病	[内 3]	83
脳底部動脈	[解 1]	23	パルス色素ダイレーザー	[神 研]	199
尿酸クリアランス	[内 2]	77	ペースメーカー	[皮]	114
乳房外 Paget 病	[皮]	114	ペインクリニック	[三病内 2]	101
乳房再建	[形 成]	144	ピリドキサルリン酸 (PLP)	[麻 酔]	168
乳管内視鏡	[外 1]	122	ポリアミン	[生 化 1]	33
乳幼児突然死	[法 医]	60	ポッツ模型	[生 化 2]	35
乳幼児突然死症候群	[法 医]	60		[医 国 領]	219

プロテイン A 型	[微 2]	54
プラスミノゲン	[病 理]	44
ブレコア変異株	[柏 内]	178
プロポホール	[麻 酔]	167
プロスタサイクリン	[内 2]	77
プロテアソーム	[生 化 2]	35
26S プロテアソーム	[生 化 2]	35
プロテイン A	[微 2]	54
プロテオグリカン	[整 形]	134
プロトロンビンフラグメント (F1+2)	[小 児]	109
P-糖たん白質	[熱 医]	63
p16	[産 婦]	152
P <sub>2</sub> 受容体	[薬 1]	38
P24 Assay 法	[微 1]	51
P459IIE1	[内 1]	72
p53	[病 理]	44
PCNA	[病 理]	45
PCR	[微 2]	54
PCR 法	[法 医]	61
PCR-SSCP 法	[皮 1]	113
pedicle screw	[整 形]	135
periventricular high intensity area	[柏 内]	177
P-glycoprotein	[生 化 1]	33
Pigmentfarbenomalie	[眼 ]	160
ploidy	[病 理]	43
PLP 結合蛋白質	[生 化 1]	33
pouch 手術	[青 外]	130
Preconditioning	[心 外]	147
Prefabricated flap	[形 成]	144
Pressure Volume Loop	[心 外]	147
protein kinase	[神 研]	199
protein kinase C	[産 婦]	152
pseudo-Coriolis 刺激	[宇 宙]	211
PTCA	[三病内 2]	101
preconditionning	[青 内]	91

Q

Q スイッチルビーレーザー	[皮 ]	114
---------------	------	-----

R

ライフスタイル	[健 医]	213
ラクタシスチン	[生 化 2]	35
ラマン分光法	[脳 外]	139
ラミニン	[解 2]	25
	[病 理]	44
ラテックスアレルギー	[小 児]	109
レチノイド	[内 3]	83
レーザーソグラフィ	[M E]	202
レックリングハウゼン病	[皮 ]	113
	[整 形]	135
レムナント・リポ蛋白	[青 内]	92
レニン-アンジオテンシン系	[内 2]	77

レポーター遺伝子	[微 1]	51
レーザー	[皮 ]	114
レーザー手術	[耳 鼻]	163
リアノジン	[生 2]	30
リボソーム	[生 化 2]	36
リンホカイン	[D N A]	197
リンパ管系	[解 1]	23
リンパ節転移	[三病外]	132
リパーゼインヒビター	[青 内]	93
リピート	[微 2]	54
リスクファクター	[三病内 2]	100
リザーバー動注化学療法	[放 ]	118
リズム形成機構	[薬 2]	41
ローダミン・ファロイジン染色	[医 国 領]	223
卵巢癌	[病 理]	45
	[産 婦]	151
卵巢粘液性境界悪性腫瘍	[病 理]	43
連鎖解析	[熱 医]	63
裂手症	[形 成]	142
臨床解剖学	[解 1]	23
臨床脳波	[精 神]	104
臨床検査学的分析	[法 医]	60
離散的	[薬 2]	41
緑膿菌	[微 2]	54
緑膿菌敗血症	[柏 内]	177
緑膿菌の腫瘍内増殖	[微 2]	54
両生類	[薬 2]	41
RGD	[内 1]	71
Ross 法	[心 外]	148
RPLA	[D N A]	196
RT アッセイ	[R I]	207

S

サイクリン A	[脳 外]	138
サイクロスポリン A	[内 2]	77
サイトカイン	[小 児]	108
	[整 形]	134
	[眼 ]	160
	[柏 救]	181
サッカー	[健 医]	215
サリン	[環 保 医]	57
シュワン細胞	[神 研]	199
セラチア	[微 2]	54
セロトニン	[麻 酔]	168
セロトニン受容体	[精 神]	104
シンバスタチン	[脳 外]	138
シンナー	[法 医]	60
システムエンジニア	[環 保 医]	57
シュードノット構造	[生 化 2]	36
スギ花粉	[耳 鼻]	163
スキンドファイバー	[生 1]	28
スポーツ障害	[健 医]	215
ステロイド外用剤	[皮 ]	113
ステロイドパルス療法	[柏 救]	182

細胞電気泳動法	[内 3]	82	脊髓小脳変性症	[柏 内]	177
細胞外基質	[解 2]	26	脊髓誘発電位	[脳 外]	139
細胞内 ATP	[内 2]	77	赤血球膜	[内 3]	82
細胞内 Ca <sup>2+</sup>	[生 2]	30	赤筋	[解 1]	23
	[青 内]	91	線維肉腫	[病 理]	45
細胞内イオン	[内 4]	88	潜伏眼振	[眼 ]	159
細胞内免疫法	[微 1]	51	染色体	[整 形]	135
細胞内 Mg <sup>2+</sup>	[生 2]	31	先天性眼振	[眼 ]	159
細胞内 pH	[青 内]	91	先天性大動脈弁狭窄症	[心 外]	148
細胞殺戮遺伝子	[微 1]	51	先天性二分脊椎	[脳 外]	139
細胞性免疫	[三病内 2]	100	先天性覚異常	[眼 ]	160
細胞性免疫能	[三病外 ]	132	先天性疾患	[小 児]	109
細胞死	[青 内]	92	摂食障害	[精 神]	104
細胞診	[病 理]	45	社会精神医学	[精 神]	104
細胞周期	[青 内]	92	脂肪負荷	[青 内]	92
	[産 婦]	151	指動脈鳥状皮弁	[形 成]	143
細胞容積	[生 化 2]	35	刺激伝導系	[心 外]	147
最大筋力	[体 力]	209	歯科矯正治療	[歯 ]	184
最大前頭幅	[解 1]	22	色素内視鏡	[内 視]	175
再灌流不整脈	[青 内]	91	色素散布法	[三病外 ]	132
再灌流肝障害	[内 1]	71	子宮平滑筋	[産 婦]	151
再灌流障害	[心 外]	147	子宮内膜症	[産 婦]	150
再生不良性貧血	[内 2]	78	糸球体内皮細胞	[内 2]	77
鎖骨下動脈	[解 1]	23	心房細動	[三病内 2]	101
酸-塩基平衡異常	[臨 検]	66		[柏 内]	178
3次元動作解析	[健 医]	215	心房性ナトリウム利尿ポリペプチド	[心 外]	147
3次元画像解析	[病 理]	44	深部感覚系	[生 2]	31
3次元表示	[放 ]	117	心不全	[青 内]	92
三次元人体	[M E]	202	唇顎口蓋裂	[歯 ]	184
三叉神経	[薬 2]	40	心肥大	[法 医]	61
酸素飽和度	[医 国 領]	218		[青 内]	92
左室機能測定	[リハ ]	172	進化	[薬 2]	41
接地足底面積	[生 2]	31	神経毒性	[環 保 医]	56
性別同一性障害	[精 神]	103	神経芽細胞腫	[環 保 医]	56
成長	[解 1]	22	神経芽腫	[外 1]	123
成長ホルモン	[皮 ]	114	神経管	[脳 外]	139
制限食	[体 力]	209	神経管奇形	[産 婦]	151
静磁場	[環 保 医]	56	神経根ブロック	[麻 酔]	168
成人病自動化診断	[健 医]	213	神経温存術	[三病外 ]	132
精神分裂病	[精 神]	103	神経線維腫症	[皮 ]	113
精神病理学	[精 神]	103		[眼 ]	160
生殖核	[医 国 領]	222	心筋	[生 2]	30
生殖細胞	[医 国 領]	222	心筋バイオブシー	[心 外]	148
精巣奇形腫	[病 理]	43	心筋炎	[病 理]	44
精巣卵黄嚢腫瘍	[病 理]	43	心筋保護法	[心 外]	146
咳	[M E]	202	心筋虚血	[心 外]	147
赤沈値	[三病内 2]	101	心筋症	[病 理]	44
脊柱変形	[整 形]	135	進行胃癌	[外 1]	122
赤外線電子スコープ (IREE)	[三病内 1]	97	心交感神経	[三病内 2]	101
赤痢アメーバ	[熱 医]	63	心拍スペクトル解析	[リハ ]	172
脊椎動物の機能的進化	[M E]	202	心拍数	[宇 宙]	211
脊髄病変	[神 研]	199	唇裂・口蓋裂	[形 成]	143
脊髄破裂	[脳 外]	139	新生児の哺乳行動	[小 児]	108
脊髄係留症候群	[脳 外]	139	心刺激伝導系	[法 医]	60
脊髄空洞症	[脳 外]	139	滲出性中耳炎	[耳 鼻]	163
			身体発育と腎機能	[小 児]	109

身体化	[精神]	104	腓醇素分泌	[内 3]	83
身体活動量	[リハ]	171	睡眠時無呼吸症候群	[精神]	104
身体障害者	[柏内]	179		[耳鼻]	164
心的外傷後ストレス障害	[精神]	104	睡眠覚醒リズム障害	[精神]	104
浸透圧	[生化 2]	35	腓再生	[内 3]	83
心臓分子生物学	[内 3]	83	錐体ジストロフィー	[眼]	159
心臓突然死	[法医]	60	錐体色素	[眼]	160
脂質代謝	[青内]	92	腓臓	[内 1]	72
脂質代謝調節	[解 2]	26	初代培養細胞	[環 保 医]	56
思春期精神医学	[精神]	104	食道静脈瘤	[柏内]	178
失語症治療	[リハ]	171	食事性低血圧	[内 3]	83
視運動性眼振	[眼]	159	小核試験	[環 保 医]	56
視運動性刺激	[宇 宙]	211	小線源治療	[歯]	184
自然流産	[病理]	43	手術トレーニング	[脳 外]	139
自然抵抗性	[熱 医]	63	手術支援用 VR システム	[M E]	202
食道癌	[三 病 外]	132			
食道癌腔内照射	[放]	119	schwannomin	[皮]	113
食道胃静脈瘤	[三病内 1]	97	SDR	[解 2]	26
食菌ブランク法	[微 2]	54	SDS-PAGE	[微 2]	53
食欲	[生化 2]	36	septic MOF	[柏 救]	182
食欲抑制効果	[生化 2]	36	Short Tandam Repeat 型	[法 医]	61
小動脈ホモグラフト	[心 外]	148	SIDS	[法 医]	60
小円形細胞肉腫	[病理]	45	size-shift assay	[皮]	113
小孢子	[医 国 領]	223	sm 胃癌	[病 理]	44
消化管穿孔	[柏 救]	182	SPECT	[精 神]	104
消化管運動	[内 4]	88	SPME 法	[法 医]	61
小児期鉄欠乏症	[小 児]	108	Sr-89	[放]	118
小児固形腫瘍	[外 1]	123	Stent 療法	[三病内 2]	101
小児の骨密度	[小 児]	109	Streptozotocin	[外 1]	122
小柴胡湯	[産 婦]	151	S. typhimurium	[環 保 医]	56
小線源治療	[耳 鼻]	163	synaptophysin	[病 理]	44
出血傾向	[柏 救]	182			
出血性胃潰瘍	[三病内 1]	97			
出血性ショック	[柏 救]	181			
出生前診断	[産 婦]	151			
集学的治療	[三 病 外]	132			
臭化ジスチグミン	[精 神]	104			
終結コドン	[生化 2]	36			
収縮特性	[体 力]	209			
嗅神経芽細胞腫	[病 理]	44			
腫瘍マーカー	[産 婦]	151			
腫瘍シンチグラフィ	[放]	118			
咀嚼筋血流量	[歯]	183			
組織内照射法	[放]	119			
組織代謝量	[体 力]	209			
咀嚼筋	[解 1]	22			
僧帽弁閉鎖不全症	[心 外]	148			
相同	[薬 2]	41			
総合病院精神医学	[精 神]	105			
総肝動脈	[解 1]	22			
早期外科手術	[柏 救]	182			
早期胃癌	[三 病 外]	132			
早期介入	[小 児]	108			
創傷治療	[外 1]	122			
腓液流出障害	[内 3]	83			
腓管鏡	[内 視]	175			
			ターミナルケア	[精 神]	104
			テクノストレス症候群	[環 保 医]	57
			テネイシン	[解 2]	26
			てんかん	[精 神]	104
			トキシプラズマ胎内感染	[神 研]	199
			トランスジェニックマウス	[環 保 医]	56
			トロンボエチン (TPO)	[小 児]	108
			トロポニン C	[生 1]	28
				[生 2]	30
			トロポニン-I	[生 2]	30
			多発外傷	[柏 救]	181
			多発性骨髄腫 (MM)	[三病内 1]	97
			体動センサー	[リハ]	171
			体外受精・胚移植 (IVF-ET)	[産 婦]	150
			体位変換	[宇 宙]	211
			胎児 Down 症	[産 婦]	151
			胎児骨格異常	[環 保 医]	56
			対人緊張	[精 神]	104
			胎児脳の形態学的発達	[小 児]	108
			胎児スクリーニング	[産 婦]	151
			体力測定	[体 力]	209
			大量輸血	[柏 救]	181



残胃	[外 1]	122
瘰癧	[皮]	114
舌下神経	[薬 2]	40
蠕虫感染	[熱 医]	63
前肝癌細胞	[三病内 1]	96
前立腺癌	[病 理]	43
前立腺潜在癌	[病 理]	43
全身性炎症反応症候群 (SIRS)	[柏 救]	181
全体構造体系	[リハ]	171
造影剤混合エタノール注入療法 (CM-PEIT)	[三病内 1]	97
造血管腫瘍	[青 内]	92
臓器移植	[法 医]	60
頭蓋内圧亢進	[脳 外]	139
頭蓋底外科	[脳 外]	139
頭蓋底手術	[耳 鼻]	163
髄液動態	[脳 外]	139

---

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第15号 (平成7年4月～平成8年3月)

(1995年4月～1996年3月)

〔非売品〕

平成8年12月1日 発行

発行人 岡村哲夫

編集責任者 山下 廣

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 東京都港区西新橋3-25-8

電話 (03) 3433-1111 (代表)

---



