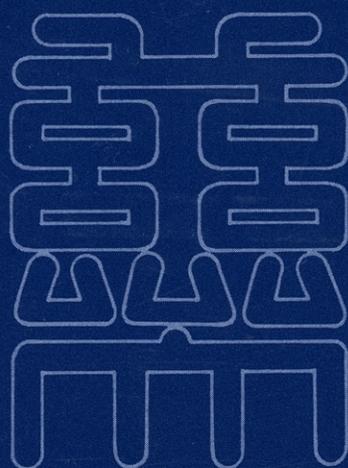


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



1996

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 16 号

平成 8 年 4 月 ~ 平成 9 年 3 月

(1996 年 4 月 ~ 1997 年 3 月)

1 9 9 6

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1996年版（平成8年版）であり、通算第16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。

教育関係では平成6年度より準備してきたカリキュラムの改革は、いよいよ本年度から実施され、一部移行カリキュラムになりました。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、大いなる敬意をはらうとともに、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・研究室にお願ひ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つた。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。従つて、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7年、平成8年、平成8年度を、それぞれ1995あるいは'95年、'96年、'96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つた。
- 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〕	整形外科学……………〔整 形〕
解剖学第2……………〔解 2〕	脳神経外科学……………〔脳 外〕
生理学第1……………〔生 1〕	形成外科学……………〔形 成〕
生理学第2……………〔生 2〕	心臓外科学……………〔心 外〕
生化学第1……………〔生 化 1〕	産婦人科学……………〔産 婦〕
生化学第2……………〔生 化 2〕	泌尿器科学……………〔 泌 〕
薬理学第1……………〔薬 1〕	眼科学……………〔 眼 〕
薬理学第2……………〔薬 2〕	耳鼻咽喉科学……………〔耳 鼻〕
病理学第1・第2……………〔病 理〕	麻酔科学……………〔麻 酔〕
微生物学第1……………〔微 1〕	リハビリテーション医学……………〔リハ 〕
微生物学第2……………〔微 2〕	内視鏡科……………〔内 視〕
環境保健医学……………〔環 保 医〕	柏病院総合内科……………〔柏 内〕
法医学……………〔法 医〕	神経内科……………〔神 内〕
熱帯医学……………〔熱 医〕	柏病院救急診療部……………〔柏 救〕
臨床検査医学……………〔臨 検〕	歯科……………〔 歯 〕
内科学第1……………〔内 1〕	輸血部……………〔輸 血〕
内科学第2……………〔内 2〕	病院病理部……………〔病院病理〕
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〕
内科学第4(青戸病院)……………〔内4(青)〕	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……………〔 M E 〕
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〕	医学情報センター……………〔医 情〕
外科学第2……………〔外 2〕	医学科国領校……………〔医 国 領〕
青戸病院外科学……………〔青 外〕	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	20
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	21
Jikeikai Medical Journal (JMJ) の年間報告	編集委員長 大野 典也	22
講座，研究部および研究室の主要研究業績		23
〈医 学 科〉		
講座（特設診療科を含む）		
基礎医学		23
解剖学第1	教授 山下 廣	23
解剖学第2	教授 石川 博	26
生理学第1	教授 馬 詰 良 樹	29
生理学第2	教授 栗原 敏	31
生化学第1	教授 大川 清	34
生化学第2	教授 林 伸 一	37
薬理学第1	教授 川村 将 弘	39
薬理学第2	教授 川村 将 弘	42
病理学第1	教授 牛込 新一郎	45
病理学第2	教授 藍澤 茂雄	45
微生物学第1	教授 大野 典也	52
微生物学第2	教授 益田 昭 吾	56
環境保健医学	教授 清水 英 佑	59
法医学	教授 高津 光 洋	63
熱帯医学	教授 大友 弘 士	66
臨床検査医学	教授 町田 勝 彦	69
臨床医学		74
内科学第1	教授 戸田 剛太郎	74
内科学第2	教授 酒井 紀	79
内科学第3	教授 酒井 紀	84
内科学第4	教授 望月 正 武	89
第三病院内科学第1	教授 田中 照	98
第三病院内科学第2	教授 岡野 弘	102
精神医学	教授 牛島 定 信	105
小児科学	教授 前川 喜平	110

皮膚科学	教授	新村 眞人	115
放射線医学	教授	川上 憲司	119
外科学第1	教授	山崎 洋次	124
外科学第2	教授	青木 照明	128
青戸病院外科学	教授	高橋 宣胖	134
整形外科	教授	藤井 克之	135
脳神経外科学	教授	阿部 俊昭	140
形成外科学	教授	児島 忠雄	144
心臓外科学	教授	黒澤 博身	148
産婦人科学	教授	田中 忠夫	151
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	174
柏病院総合内科	教授	渡邊 禮次郎	177
神経内科	教授	井上 聖啓	181
柏病院救急診療部	助教授	中村 紀夫	184
歯科	教授	田辺 晴康	186
輸血部	助教授	星 順隆	189
病院病理部	教授	河上 牧夫	191
総合医科学研究センター			195
DNA 医学研究所	所長	大野 典也	195
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			
神経科学研究部・神経病理	教授	田中 順一	206
医用エンジニアリング	教授	高津 光洋	209
薬物治療学	助教授	景山 茂	211
実験動物施設	施設長	林 伸一	213
アイソトープ施設	施設長	川上 憲司	214
研究室			216
体力医学	教授	米本 恭三	216
宇宙航空医学	教授	栗原 敏	218
健康医学センター	センター長	岡村 哲夫	220
健康医学科			
スポーツ医学科			
医学科国領校			225
<看護学科>			231
その他			235
医学研究審査の年間報告	医学研究審査委員長	林 伸一	235
学内・学外共同研究	学長	岡村 哲夫	236
あとがき	編集委員長	山下 廣	241
索引			242

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. 歴代校長ならびに学長

歴代校長ならびに学長は次の通りである。

初代校長	高木 兼寛	明治14年5月就任
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、窪田忠夫以下113人で、男子98人、女子15人である。明治14年の本学創立以来の卒業生総数は11,433人となった。

4. 教職員ならびに学生数

平成9年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,497人で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	28人
教授	126人
助教授	128人
講師	538人
助手	1,118人
専攻生	102人
研究生	72人
医員	385人

一般職員は4,034人である。

平成9年2月1日現在の学生数は、大学院生55人、医学科学生648人、計703人である。

5. 教授・助教授の委嘱

平成8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

山崎 洋次	外科学第1	平8.4.1
井上 聖啓	大学直属	平8.4.1
河上 牧夫	大学直属	平8.4.1

客員教授委嘱

大島 襄	大学直属	平8.4.1
関口 千春	生理学第2内 (宇宙航空医学研究室)	平8.4.1
内田 康美	内科学第4	平8.4.1
熊谷 公明	小児科学	平8.6.1
増田富士男	泌尿器科学	平8.7.1
平塚 任	内科学第4	平8.8.1

助教授委嘱

安田 信彦	大学 直 属	平8. 4.1
柴崎 敏明	臨床検査医学	平8. 5.1
内田 満	形成外科学	平8. 7.1
福島 和夫	産婦人科学	平8. 7.1
落合 和徳	産婦人科学	平8. 8.1
高木 敬三	病理学 第1	平8.10.1
堀 誠治	薬理学 第1	平8.10.1
松藤 千弥	生化学 第2	平8.11.1
常岡 寛	眼 科 学	平8.11.1
梶原 敏英	整形外科学	平8.12.1
山口 展正	耳鼻咽喉科学	平8.12.1
佐藤 哲夫	内科学 第4	平9. 2.1
助教授（定員外）委嘱		
細谷 龍男	内科学 第2	平8.11.1
内田 賢	外科学 第1	平8.12.1
助教授（派遣中）委嘱		
上出 正之	麻 酔 科 学	平8. 7.1
久保 惣平	産婦人科学	平8. 8.1
立澤 幸	小 児 科 学	平9. 1.1
齋藤 博久	小 児 科 学	平9. 1.1
溝呂木紀仁	耳鼻咽喉科学	平9. 1.1

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53人に授与され，本年度は窪田忠夫に授与された。

基礎賞および臨床賞は，基礎およ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133人に授与され，本年度の基礎賞は石塚康夫に，臨床賞は坂本 晋に，また同窓会賞は橋本朋子に授与された。

7. 大学院修了者

平成8年3月～平成9年2月までの大学院修了者は16人で，大学院設置以来現在までの修了者は669人である。

8. 学位受領者

平成8年3月～平成9年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め96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5,569人である。

9. 解剖体数

平成8年10月28日，第92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312体，法理解剖192体，系統解剖42体，計546体である。現在までの本学取扱解剖体数は26,457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大石彦彦教授である。

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。

平成8年3月、1期生が卒業した。

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、卒業証書およ

び学位記を授与された者は、有吉さち以下35人で、女子35人である。

4. 教職員ならびに学生数

平成9年2月1日現在の教員数は24人で、その内訳は次の通りである。

教授	5人
助教授	4人
講師	5人
助手	10人

平成9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8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

芳賀佐和子	基礎看護学	平成8.4.1
深谷智恵子	成人看護学	平成8.4.1

6. 慈大賞および同窓会賞

慈大賞は成績最優秀な学生に授与される賞で、本年度は戸嶋千尋に授与された。

同窓会賞は成績優秀な学生に授与される賞で、本年度は西澄子に授与された。

カリキュラムの変遷と現状

医学科西新橋校

教学委員長 山下 廣

1. 教学委員会

教学委員会は6年一貫教育の原則を受けて、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ている。

医学科教学委員会の構成は国領校選出委員5名、西新橋校選出委員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)、寺坂 治(1年生担当、一般教育実習委員長)、田村圭司(2年生担当)、馬詰良樹(3年生担当)、牛込新一郎(4年生担当、CPC委員長)、北原健二(5年生担当、病院実習担当)、黒沢博身(6年生担当、臨床総合試験委員長)、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(学生相談室委員長)

尚、牛込新一郎委員は平成9年1月理事就任の為、教学委員会規程第5条により教学委員を辞任された。

2. 平成8年度医学科の進級、卒業者

1年：進級107人、留年1人、退学1人

2年：進級104人、留年0人

3年：進級108人、留年7人、退学1人

4年：進級98人、留年1人

5年：進級103人、留年2人

6年：卒業113人、留年2人、

本人および保証人連名で退学届が提出され受理された者2名。

3. カリキュラム改訂とその経過

6年一貫教育の実施にあたり、卒前教育検討委員会、百年記念事業委員会よりの答申にもとづき、平

成8年度よりの新カリキュラム実施が教授会で決定され、教学委員会、カリキュラム委員会で検討・論議されるとともに、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が承認され、実行に移された。新カリキュラムの完成は平成10年度である。

(平成8年度カリキュラムの概略)

平成8年度1年次より6年一貫教育に基づく新カリキュラムが施行された。これにともない、新カリキュラムの理念に沿って、2年次以降にも移行カリキュラムが実施された。

新カリキュラムは、本学の教育理念に基づき、将来医師、医学者としての知識、技術のみならず、人間性、倫理感、使命感、責任感に富み、患者に奉仕する医師を育成することを目的とし、卒後教育との連携も考慮し企画された。具体的には、学生が時間的、身体的ゆとりをもって学習でき、医学に対し十分に動機付けされ、自己学習する習慣を身につけ、問題解決能力や人間性に根ざした倫理的判断能力をもち、医学研究に必要な創造性、科学的思考力と判断力を身につけることに重点をおいた。

新カリキュラムの骨格は以下の通りである。

- 1) 6年一貫教育のうち、1年半を国領校、残りを西新橋校で学習する。
- 2) 臨床実習教育を拡充する。
- 3) 単位制を導入する。
- 4) 教育単位として、コース、ユニットを設定する。
- 5) 統合型カリキュラムの導入、充実をはかる。
- 6) 総合試験を導入する。また、形成的評価、および実習評価を重視する。
- 7) 自主的学習を促進するために、体験学習、小グループ学習、研究室配属などを新設する。
- 8) カリキュラム変更に沿い、教育体制を整える。
- 9) Faculty developmentをさらに充実させる。

新カリキュラムは、医学総論I～VI、総合教育、セミナー、基礎医科学I、II、臨床基礎医学、社会医学

I, II, 医学研究, 研究室配属, 臨床医学 I, II, III, 選択実習のコースで構成されている。

2年次～4年次には移行カリキュラムが設定された。2年次には、「生体の情報伝達と制御」, 「分子生物学」, 「運動機の構造と機能」の3科目が編入された。3年次には, コース「基礎系臓器別」, 「臨床基礎医学」, 「社会医学 I」とユニット「医学英語」が組まれた。4年次は, 前期に従来の基礎医学カリキュラムが, 後期にはコース「臨床医学 I」として, 臨床系臓器機能別統合カリキュラムが実施された。

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8年6月24日(月)に開催された。学生会からの主な報告は, 1) 平成8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, 3) 第37回京都市立医大戦の成績, 4) 第39回東日本医科学生総合体育大会の成績, などである。次いで, 1年生の学生会委員が紹介された。

第2回は平成8年11月1日(金)に開催された。学生会よりの主な報告は, 1) 平成8年度下半期活動状況, 2) 第39回東日本医科学生総合体育大会の成績, 3) 学生会会計報告, 4) 愛宕祭の報告, などである。また, 総合試験についてのアンケートの集計結果が報告され, 種々の意見の交換があった。

5. 第12回 Teacher Training

平成8年7月30日(水)・8月1日(木)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「総合試験 MCQ 作成法(統合型及び問題解決型 MCQ)」であり, 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10人, 同臨床系30人, ほかに実行委員13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。

修了証を授与された者: 國府田稔, 渡辺 賢, 小林孝彰, 山下洵子, 川村将弘, 鈴木正章, 馬目佳信, 片倉 賢, 町田勝彦, 福田隆浩, 井上聖啓, 伊坪真理子, 川村哲也, 細谷龍男, 東條克能, 岡 尚省, 小林 直, 会澤 治, 成宮徳親, 笠原洋勇, 岡部信彦, 井田博幸, 石地尚興, 原田潤太, 秋葉直志, 村井隆三, 岩本公和, 丸毛啓史, 神尾正己, 内田 満, 鈴木和彦, 田中忠夫, 後藤博一, 野地 潤, 深見雅也, 熊谷雅人, 小林一成, 増田勝紀, 中村紀夫, 阪本要一(以上40人)。

6. カリキュラム特別検討会

1) 第16・17回カリキュラム特別検討会

平成8年5月13(月)・14日(火), 主題「新カリキュラムにおける評価法について」であり, 新カリキュラムで総合試験を導入することによる形成評価及び総括評価, 適切な試験問題の作成を理解してもらうことを目的としたもので, 黒澤博身教授の司会で行われた。

演者と演題

1. 黒澤博身: 新カリキュラムにおける評価法について
2. 福島 統: 形成評価および総括評価のタイムスケジュールについて
3. 黒澤博身: 適切な試験問題の作り方

であり各氏が意見を述べられた。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18回カリキュラム特別検討会

平成8年10月4日(金), 主題「ハーバード大学における医学教育セミナーの報告」と「平成9年度カリキュラムについて」と題し, 大野典也, 戸田剛太郎両教授の司会で行われた。

1. 「ハーバード大学における医学教育セミナーの報告」として阿部俊昭教授, 安田信彦助教授が報告した。
2. 「平成9年度カリキュラムについて」その概要をカリキュラム委員長高津光洋教授が説明し, 次いで「平成9年度4年生における臨床実習・演習について」と題して川口良人教授が説明した。

3) 第19回カリキュラム特別検討会

平成9年2月12日(水), 主題「平成8年度カリキュラムをふりかえって」であり, 清水英佑, 山崎洋次両教授の司会で行われた。

演者と演題

1. 小川武希: カリキュラム自己点検評価委員会の立場から
2. 銭谷幹男: 教員の立場から
3. 栗原 敏: 総合試験について一教員の立場から
4. 学生の立場から
学生 A: コース・ユニットについて
学生 B: 総合試験について
学生 C: 形成評価試験について

新カリキュラムについて教員, 学生それぞれが意見を述べ, 総合討論でも活発な発言があり有意義で

あった。

7. 学生病院実習

平成8年度の病院実習は、春季は病院に16人、家庭医に8人の計24人であり、夏季は病院に56人、家庭医に5人の計61人の学生が実習に参加した。

8. 医師国家試験

第91回医師国家試験は平成9年3月15・16日の両日に行われた。

本学の受験者は117人、合格者113人、合格率94.9%（全国平均88.1%）であった。このうち平成8年度の新卒者については、113人中合格者は108人、合格率95.6%（全国平均91.7%）、既卒者4人、合格者3人、合格率75%（全国平均59.2%）であった。

9. 退任記念講義

平成9年1月31日（金）午後1時より中央講堂において行われた。本年は4人の教授が講演された。

- 1) 林 伸一教授（生化学講座第2）「私の研究歴」
- 2) 児島忠雄教授（形成外科学講座）「形成外科と手の外科と一手の皮弁を求めて」
- 3) 酒井 紀教授（内科学講座第2）「臨床から基礎へ。そして基礎から臨床へ」
- 4) 岡野 弘教授（第三病院内科学講座第2）「私の歩いた臨床呼吸器病学の小道」

の4題で、各教授が退任にあたり学生諸君に伝えたい事、そして研究者として、臨床医としての胸の内を吐露された。聴講の機会を得た多くの学生、教員は深い感銘をうけた。

次いで本年度で定年退任となる田中寿子教授（総合医科学研究センター・DNA医学研究所・分子細胞生物研究部門）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

父兄会原 貞夫会長より記念品贈呈があった。引き続き5教授とともに今年定年で退職される戸澤満智子教授（国領校化学）、吉武香代子教授（看護学科・基礎看護学）をお迎えして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16回国内医科大学視察と討論の会

平成8年9月13日（金）・14日（土）の両日、東海大学医学部で行われた討論の主題は「カリキュラムの理念・特徴、運営組織について」その他であり、主題の関係よりして、高津光洋、山崎洋次両カリキュラム委員が参加した。

2) 第23回医学教育者のためのワークショップ（通称富士研）が12月1日（日）より6日（金）まで開催され、黒澤博身教学委員が出席した。

3) 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8年4月6日（土）・8日（月）・9日（火）の3日間の日程で行われた。初日は学祖高木兼寛と建学の精神を主題にビデオ「麦飯男爵」を観ての感想文の提出、グループ討論、2日目は大学生生活を中心とする討論、3日目はカリキュラムの説明等であり、多くの教員がアドバイザーとして参加した。

4) 卒後オリエンテーション

例年どおり第1回目は6月22日（土）に、第2回目は10月4日（火）に行われ、基礎系、臨床系、大学院、卒後の研修等について説明が行われた。

5) 日本私学振興財団の平成8年度私立大学経常費補助のうち、個性化推進特別補助（特色ある教育研究）について、馬詰良樹教授より申請された「6年一貫教育における自然科学と基礎医学の統合に関する研究」が受理された。

医 学 科 国 領 校

副教学委員長 衣 笠 泰 生

平成8年度より新カリキュラムが実施された。このカリキュラムは従来とは大幅に異なり、特に国領校では1学年は新カリキュラムで、2学年は平成10年度4年次より新カリキュラムを実施するための移行カリキュラムで編成された。

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、西新橋校で開催される教学委員会とは別に、便宜上国領校教学委員会を毎月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(2年担当)、寺坂 治(1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(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(副委員長)、外丸晃久、中村 敬

実習委員会：寺坂 治(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：大瀧雅之(経済学)、友田 進(ドイツ語)、稲葉延子(フランス語)、柿崎有美(フランス語)以上講師(非常勤)(平成8年4月1日付)

退任：戸澤満智子(化学)教授、井出策夫(人文地理学)、松尾精文(社会学)、佐藤豊道(社会福祉)、桑沢清明(動物生理学・動物生理学特論)、青木菊麿(遺伝学)、S・E・ノードイク(英語)、吉江正雄(英語)、友田 進

(ドイツ語)以上講師(非常勤)(平成9年3月31日付)

平成8年度入学者は105人、1学年在籍者109人、2学年在籍者104人である。入学式は4月5日(金)に挙行、オリエンテーションは4月8日(月)国領校、6日(土)、9日(火)西新橋校の3日間行われ、4月23日(火)には学生会主催の新入生歓迎会が、5月15日(水)には国領校新入生歓迎会が開催された。

西新橋校で開催された第16回から第19回までのカリキュラム特別検討会、7月31日(水)、8月1日(木)の両日行われた第12回 Teacher Training、8月30日、31日に実施されたカリキュラム合宿には国領校教員も参加した。特に第12回 Teacher Training には実行委員として花岡炳雄教授が参加した。

国領校では新カリキュラムについての反省会及び懇親会を7月24日(水)に開催した。医学総論として行われた医学科1年の病院見学は6月に3回、7月に2回行われた。学生の健康管理は第三病院で行っており、第三病院幹部職員と国領校教職員との懇談会を7月10日(水)に行った。

10月16日(水)医学科国領校・看護学科の非常勤教員と専任教員との懇談会、父兄会総会は秋季父兄総会が10月26日(土)に国領校で行われ、父兄との懇談会には専任教員全員が参加した。

戸澤満智子教授の退任記念講義は9年1月25日(土)に国領校で行われた。西新橋校学生、教員も多数訪れ、演題「すてろいど異聞」を聴講した学生、教員は深い感銘を受けた。最後に学長はじめ出席者全員が肩を組み、学生歌を声高らかに斉唱した。

2月20日(木)には2年生の国領を去る会が学生食堂ベラで行われた。

看護学科

学科長 吉武香代子
教学委員長 齋藤禮子

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、委員の多くは前年度に引き続き役割を担当した。

教学委員長：齋藤 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、別に各学年担当の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 土屋 陽子

平成8年度には下記の臨時委員会が設置され、任務を遂行した。

第3次施設検討委員会：委員長 齋藤禮子

2. 第3次施設検討委員会の活動と経過

看護学科施設、5階フロアの一部スペースは未着工であったため、そのスペースの利用についての最終的な検討を行うべく検討委員会を設置した。委員長は齋藤禮子教授、委員は佐々木三男教授、芳賀佐和子助教授、土屋陽子講師とし、学科長がオブザーバーとして参加した。委員会による検討結果は平成8年7月10日に答申され、これをうけて改修工事が平成8年7月から8月にかけて行われた。委員会は役割を終了し、平成8年9月に解散した。

(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8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へのオリエンテーションおよび父母との懇親会

を行った。

新入生へのオリエンテーションは、4月8日(月)、9日(火)の2日間、2・3年生は4月8日(月)、4年生は4月9日(火)、10日(水)、11日(木)、12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

カリキュラム変更後の実施開始学年である。自然科学系科目：カリキュラム変更に伴い自然科学系科目は1年生の必修科目となり、数学、物理学および実習、生物学および実習、化学および実習の計10単位を履修した。1単位の履修時間は講義・演習30時間、実習45時間となっている。

人文・社会系科目：必修科目の人文・社会系科目は13科目あり、5科目選択履修したもの9人、4科目14人、他は3科目であった。この中には新たに科目として入った音楽があり、23人が履修した。医学科と共修の心理学は30人全員が履修した。

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、31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3人であった。

5. 専門教育科目の進行状況

専門教育科目は、7領域の科目が実習を含めて開講されている。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あり、4年生は3年後学期および4年後学期に、3年生は後期に開講され、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8年7月19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31人が見学実習を行った。看護学科教員5人が同行した。

② 一泊研修

見学実習終了後の7月19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31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5人が同行した。

③ 基礎看護実習 I

2年生(4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8年9月30日(月)~10月4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31人を6グループ編成とし,看護学科教員6人が同行して指導を行った。

④ 基礎看護実習 II

2年生(4期生)の基礎看護実習II(2単位)を,平成9年2月24日(月)~3月7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31人を6グループ編成とし,看護学科教員6人が同行して指導を行った。

⑤ 成人看護実習

3年生(3期生)の成人看護実習を平成8年10月21日から11月1日の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6人が指導を行なった。

⑥ 老人看護実習

3年生(3期生)の老人看護実習を平成9年1月6日から1月10日の5日間,4カ所の老人福祉施設で行った。看護学科教員5人による指導が行われた。

⑦ 領域別看護実習

4年生(2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8年4月15日から平成8年10月18日まで夏季休業をはさんで行われた。4年生35人を6グループに編成し,1グループ5~6人とした。各グループに1~2人の教員が担当し実習指導を行った。主な実習施設は慈恵第三病院で,その他,本院,地域の保健施設,および他施設において行われた。

⑧ 総合実習

4年生(2期生)の総合実習が,平成8年11月18日(月)から11月29日(金)の2週間実施された。看護の7領域で12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,地域の諸施設であった。

7. 卒業研究

4年生(2期生)の卒業研究が平成8年12月2日(月)から平成9年1月31日の期間に実施された。平成9年2月1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8年9月27日(金)に2年生(4期生)31人の戴帽式を行った。学生はオリジナルの「誓いのことば」を述べて,看護婦をめざして新たな一歩をふみ出した。

9. 退任記念講義

吉武香代子教授の退任記念講義が平成9年2月21日(金)に看護学科大教室において行われた。「小さいのち小さなこころ」と題して,学生,西新橋校,国領校,第三病院等の教職員の出席のもとに行われ,引き続いて,ペラ食堂で退任記念パーティがなごやかに行われた。

(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 年次は教育期間であり、どのような技術を、どのように利用すれば自己の研究を推進できるかを体得する。期間は、共通カリキュラム 3 ヶ月、および選択カリキュラム 9 ヶ月を履修した。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、学位請求論文審査委員会を行い、論文提出資格取得のための外国語試験を 5 月および 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 8 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 8 年 1 月 8 日から 2 月 8 日までであり、平成 8 年 3 月 1 日に小論文および外国語試験（英・独語または英・仏語）、午後には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 名までとした取り決めを見直し、定員の枠を広げ 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 8 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 8 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
一杉 正仁	法 医 学	法 医 学	1) 突然死剖検例におけるカテコールアミンの病因論的分析 2) 法医剖検例における non-traumatic rhabdomyolysis の診断	高津 光洋教授
齋藤 敦	内 科 学 第 1	DNA 医学研究所 分子細胞生物学 研 究 部 門	ヘリコバクター・ピロリの胃粘膜に対する影響の形態学的研究	田中 寿子教授
高松 正視	内 科 学 第 1	DNA 医学研究所 分子免疫学 研 究 部 門	重症型アルコール性肝炎の発症におけるサイトカイン遺伝子多型の意義	斎藤 三郎講師
斉藤 隆俊	内 科 学 第 2	生 化 学 第 2	分子細胞生物学的手法を用いた心血管作動性物質の研究	林 伸一教授
国枝 武彦	内 科 学 第 2	微 生 物 学 第 1	腎糸球体硬化の原因遺伝子に関する研究	大野 典也教授
村山 明子	内 科 学 第 2	生 理 学 第 1	NMR を用いての細胞内 P 代謝	馬詰 良樹教授

氏名	派遣科	再派遣科	履修テーマ	指導教員
浅尾 啓子	内科学第3	環境保健医学	1) Capture-mark-recapture 法による地域社会での疾病頻度の把握 2) 小児期発症インスリン依存型糖尿病の予後に関する研究	清水 英佑教授
梶原 秀俊	青戸病院内科	生理学第2	細胞内 Ca ²⁺ による心筋の収縮制御	栗原 敏教授
福味 禎子	第三病院内科学第1	DNA医学研究所 悪性腫瘍治療 研究部門	抗癌剤による細胞周期の変化とそれに関連する遺伝子の動態	大野 典也教授
大野 典子	小児科学	DNA医学研究所 分子免疫学 研究部門	抗原の消化管吸収による免疫応答と寛容	斎藤 三郎講師
林 伸治	放射線医学	DNA医学研究所 分子免疫学 研究部門	T細胞による免疫応答調節機構の解析	斎藤 三郎講師
吉田 清哉	外科学第2	DNA医学研究所 悪性腫瘍治療 研究部門	細胞分化に係わる因子の同定	大野 典也教授
上野 豊	整形外科	DNA医学研究所 分子細胞生物学 研究部門	骨・関節軟骨の基質代謝	田中 寿子教授
高田雄一郎	眼科学	生理学第1	視細胞の形態的・分子生物学的研究	馬詰 良樹教授
近藤 一郎	麻酔科学	薬理学第1	内分泌細胞の Ecto-protein kinase に関する研究	川村 将弘教授

2. 平成8年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成8年度大学院1年生の入学式は、平成8年4月3日(水)に行われ、4月8日～6月14日まで、9週間にわたって2グループに分けて共通カリキュラム(実験動物施設, アイソトープ実験施設, 医学情報センター, 分子細胞生物学研究部門, 悪性腫瘍治療研究部門, 分子免疫学研究部門, 遺伝子治療研究部門, 分子遺伝学研究部門)が実施された。

2) 6月17日より、引き続き再派遣科講座およびDNA医学研究部門において選択カリキュラムが、

平成9年3月31日まで実施された。2年次以上の大学院生は、それぞれ基礎医学系研究施設において研究主題のもとに研究を行った。

3) 平成8年6月28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8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12日(金)	岡村 哲夫学 長 林 伸一教 授	大学院委員	大学院制度 オリエンテーション
4月19日(金)	藤井 克之教 授	整形外科学	慢性関節リウマチ患者における コラーゲンの自己免疫応答
4月26日(金)	衛藤 義勝教 授	DNA 医学研究所 遺伝子治療研究部門	遺伝疾患の DNA 診断法
5月10日(金)	山田 順子講 師	DNA 医学研究所 悪性腫瘍治療研究部門	癌遺伝子と癌抑制遺伝子
5月17日(金)	村上 安子教 授	生化学第2	オルニチン脱炭酸酵素(ODC)の分解 とその調節機構
5月24日(金)	大川 清教 授	生化学第1	腫瘍マーカーの診断・治療への応用と そこから派生した研究の広がり
5月31日(金)	鈴木 誠助教 授	自治医科大学 (薬理学)	イオンチャンネルの構造と機能
6月7日(金)	吉村 邦彦講 師	DNA 医学研究所 遺伝子治療研究部門	1) 哺乳動物細胞への遺伝子導入法 2) 呼吸器疾患に対する遺伝子治療
6月14日(金)	景山 茂助教 授	薬物治療学研究室	薬物治療学としての臨床薬理学 —日本と英国を比較して—

3. 平成8年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成8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8年度における審議件数は、大学院17件、論文審査106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8年度に2回実施した。第1回(通算17回目)5月18日で応募者48人、受験者47人、合格者39人(83.0%)であった。第2回(通算第18回目)は11月16日に行われ応募者53人、受験者46人、合格者

36人(78.3%)であった。

3) 平成8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8年度日本育英会の奨学生申し込みについては、国技武彦氏を推薦した。

5) 平成8年度の同窓会振興基金による海外派遣助成は、田代倫子(生理学第2)、久保山健一(薬理学第1)、今澤俊之(微生物学第1)、吉田清嗣(微生物学第1)、石川哲也(青戸病院内科学)の5氏に交付された。

6) 平成8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4人に交付した。

7) 私立大学等経常費補助金特別補助(高度化の推進)に係る大学院重点特別経費の補助金交付を申請した。

平成8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
薬理学第1	薬理学第1	久保山健一	副腎皮質細胞における ecto-protein kinase の機能に関する検討及びそのクローニング	25 万円
内科学第2	自治医科大学 分子生物学	小笠原洋治	AAV (adeno-associated virus) ベクターの作製条件の検討及び Packaging cell line の確立	20 万円
外科学第2	生物学第1	高橋 直人	蛋白結合アドリアマイシンの薬物動態とその臨床応用	20 万円
整形外科学	DNA医学研究所 分子細胞生物学 研究部門	斎藤 充	1) 高速液体クロマトグラフィーによるコラーゲン架橋結合の分離定量法の確立 2) ヒト骨組織のコラーゲン代謝からみた部位別特性 3) VitD3 および Vitk2 投与が骨粗鬆症ラット骨コラーゲン代謝に与える影響	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（平成8年度において再点検）

単 行 書		雑 誌		年度末総数	年 間 増 減	
和	洋	和	洋		増	減
50,781冊	38,211冊	53,551冊	86,910冊	229,453冊	5,336冊	1,457冊

カ レ ン ト 誌	
和	洋
1,120種	854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
12,690,922円	62,259,078円	74,950,000円	6,813,867円	3,654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	
13,256冊	28,245	5,148	40,033	575,766	6,413件

2. 主な事項

1) 研究室の名称変更

センター長からの平成8年4月の室名変更願いにより、情報処理研究室から医療情報研究室へ変更。

2) インターネットのサービス開始

インターネット運営委員会が平成8年5月に編成され、委員会規約、利用内規などの大学の承認により、7月より利用登録を始め、サービスも開始した。

3) 文献情報検索システムの改善

MEDLINE データベースについて、これまでの SilverPlatter 社のシステムを自然語からデータベース専用用語への参照が容易であり、ネットワークへの対応にも優れている OVID システム (パソコンは Windows 95) へ移行した。

4) 教育の担当

医学科 (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) 山崎茂明. 学術論文数の国際比較調査—医学領域の分析. 情報管理 1996; 39(6): 391-407.
- 2) 山崎茂明, 張 海齊. 生命科学における国内英文誌の国際性. 情報管理 1996; 39(9): 669-75.
- 3) 山崎茂明. 生命科学論文の生産と業績評価. 薬学図書館 1996; 41(4): 326-31.
- 4) 山崎茂明. 重複発表をめぐる歴史的な変化. 医学図書館 1996; 43(3): 488.
- 5) 山崎茂明. Wellcome 財団の助成活動と研究評価を

支援するデータベースの役割. 学術情報センター紀要 1997; 9: 227-32.

- 6) 山崎茂明. Medline データベースからみた臨床試験文献の分析: コクラン共同計画との連携. 学術情報センター紀要 1997; 9: 233-9.
- 7) 石井成克, 裏田和夫. 医学教育におけるプラスチック標本の役割. 医学図書館 1997; 44(1): 104-6.
- 8) 北川正路. 購入外国雑誌選定における Journal Citation Reports (JCR) の利用—東京慈恵会医科大学医学情報センターの例—. 情報の科学と技術 1997; 47(2): 90-3.
- 9) 小松一祐. パソコンを使ったスライド作り. 日経メディカル 1996; 臨増: 34-41.
(著書)
- 10) 山崎茂明. 医学文献サーチガイド. 第 2 版. 東京: 日本医書出版協会, 1996.
- 11) 山崎茂明. 生命科学論文投稿ガイド. 東京: 中外医学社, 1996.
- 12) 高橋良治, 小松一祐, 上出良一, 成澤英明. Windows でスライド. 東京: 日本医事新報, 1996.

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
55,960 冊	12,632 冊	6,320 冊	3,891 冊	78,803 冊	2,756 冊	374 冊

カ レ ン ト 誌	
和	洋
178 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
円 8,775,753	円 5,944,246	円 14,719,999	円 1,172,165	冊 621

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
冊 8,677	件 2,497	件 726

2. 主な事項

1) インターネット用端末の設置
医学情報センターのサブ・センターとして、西新橋との間に専用回線を敷設し、8月よりインター

ネットの利用を開始した。利用は教育・研究目的に限定しており、8月以降の利用は月平均約100件である。

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	833
	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	216
	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		2,656

2) 新規標本製作数

アクリルプラスチック液浸標本	20
修理標本	20
合 計	40

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	1,745本	40本
ビデオディスク (LD)	10組	3組
学習用ソフトウェア	4組	—
スライド・テープ付	103組	—
カセット・テープ	210本	9本
16mmフィルム	966本	—
スライド	402組	1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	—

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	1	-1
16 mm 映写機	1	—
トーカー用スライド映写機	1	—
問答用トーカー用スライド映写機	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	27	19
ディスクカッション顕微鏡	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) 総合展示

DNA 医学研究所・分子細胞生物学研究部門の田中寿子教授による下記展示を実施した。

実施期間 平成9年1月28日(火)～2月6日
(木)

テーマ リンパ球再循環と接着分子

2) プラスティネーション技術の研修

石井成克研究技術員が東京大学医学部医学標本室で研修を受けた。

史 料 室

1. 利用状況

	利用件(者)数			合 計	
	学 内	34 件	168 名	99 件	729 名
展 示 室 資 料 閲 覧	学 外	66 件	561 名		
資 料 貸 出	学 内	28 件		35 件	
	学 外	13 件			
資 料 検 索	学 内	25 件		108 件	
	学 外	83 件			

2. 主な事項

1) 史料展示目録の作成

現在展示中の史料の項目に説明をつけ、本学の沿革および沿革史を挿入、簡易な目録として作成した。

2) 大学関係資料目録の作成

史料室で保管している資料の中で、大学関係資料を項目別に整理した。

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	3,642件	40件	57件	46件	57件	169件	14件	4,025件
モノクロ・ネガ	875枚	261枚		87枚	127枚	2枚		1,352枚
" ポジ	766枚							766枚
" スライド	832枚		18枚		16枚			866枚
ブルー・ポジ	1,225枚							1,225枚
" スライド	6,896枚							6,896枚
カラー・スライド	29,685枚	544枚	727枚	504枚	50枚	314枚		31,824枚
パナコピー	2,196枚							2,196枚
撮影のみ	1枚							1枚
ネガカラー							612枚	612枚
合計	42,476枚	805枚	745枚	591枚	193枚	316枚	612枚	45,738枚

- 2) スライド原図作成のコンピュータ使用 1,423件, 1,820時間
- 3) コンピュータによるスライド作成 1,162件, 20,475枚
- 4) X線写真複製サービス 207件, 1,387枚 (外部貸出用131件, 672枚)
- 5) ビデオ編集機の利用 250件, 1,336時間

2. 主な事項

- 1) 写真室分室を言語療法と兼用
病院からの依頼により5月より兼用を開始した。
- 2) 健康診断案内用ビデオの制作
健康医学科の患者向けビデオの制作を行い、7

月に完成。

- 3) カラー・プリント・サービスの開始
成医会より購入され、移管されたパソコンに接続できる高品位カラープリンタの導入により、コンピュータ・グラフィックスを活用したカラープリントの作成サービスを4月より開始した。

医療情報研究室

1. 研究概要

1) 医薬品情報伝達システムの開発

医薬品情報のデータベース化が行われて十数年になる。この間大きく情報技術や利用環境が変化してきたが、これらのデータベースは依然として紙の出版物から入力されている。医薬品情報自身も最近変わりつつある。例えば製造物責任法の施行により添

付文書の改訂が頻繁に行われるようになってきている。加えて添付文書の記載事項などが大幅に見直されている。院外処方箋の普及に伴い処方箋応需薬局の広域拡散化が進みつつある。

医薬品適正使用が叫ばれる中で、添付文書改訂情

報をはじめとした各種医薬品情報の伝達と網羅性という観点から、現在の情報伝達システムは問題を含んだ状況にあるといわざるを得ない。

このような問題を解決するために、我々は情報発生源から利用者に至るまでの全域的な観点からのシステムの見直しを行っている。加えて新しい情報技術、例えばインターネット、PDF、HTMLなどの技

術的検討も行っている。

研究業績

- 1) 土屋文人, 川村 昇, 清水善行, 佐藤隆巧. 発生源入力による医薬品伝達システムの開発. 第16回医療情報連合大会論文集 1996: 148-9.

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：肝胆疾患シリーズ肝細胞癌の早期発見ほかを慈恵医師会より寄贈された。

2) 図書：内科学大系、循環器疾患ほかを購入した。

2. 会員の利用

1) 平成9年3月末の登録者数は342人（内港区医師会57人、中央区医師会12人）である。この1年の新規登録者数は6名、物故者は1人である。年間の利用者は280人、延利用者数は4,118人である。

2) テレフォンサービスの利用は100件、月平均8件で、発足以来の延利用件数は2,681件である。

3. 活 動

1) 第17回夏季セミナー「最近の感染症の動向」は8月24日、司会者は酒井紀教授で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、テキストを作成配布した。

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

4月 肥満の臨床医学

5月 実地医家に必要な脳神経外科領域の知識

6月 検査基準値をめぐって「正常値」は果たして

正常か

7月 外科と内視鏡特に内視鏡治療について

9月 前立腺癌の診断と治療の現況

11月 成人病における運動療法について

2月 臓器移植と今後の医療

3月 腎機能が低下した時、どうすればよいか

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9年3月で第119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」「骨粗鬆症の判定法」「C型肝炎」「AIDS」「尿失禁」「予防接種のゼラチンによる副反応」「顎関節症への対処」「皮膚レーザー治療について」の9本である。

4. 原著・学会発表

1) 前川喜平。(特別講演) 三歳児の個別健診と子どもの発達の診かた。筑後小児科医学会総会。久留米 6月。

2) 前川喜平。(特別講演) 子どもの心身の発達—小児の心身症理解の基礎として—。第14回日本小児心身医学会。広島 9月。

3) 前川喜平。(特別講演) これからの小児科医とLa Puericulture。第49回九州医学会小児科分科会。宮崎 10月。

5. その他

1) センターで10回以上研修された1人に認定証を交付した。(第81号)

2) センターで100回以上研修された2人に表彰状を授与した。(第5,6号)

東京慈恵会医科大学雑誌の年間報告

編集委員長 藍 沢 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）
望月 正武（内科学第4・青戸病院内科学教授）

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）
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教授）
（平成9年3月31日現在）

2. 編集および発行状況

第111巻2号から第112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86編で、その内訳として原著66編、退任記念講義2編、支部例会抄録7編、資料2編、成医学会総会特別講義1編、同宿題報告5編、CPC1編、第112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113回成医学会総会学術講演要旨であった。原著の科目別内訳は内科学40編、外科学12編、薬理学3編、泌尿器科学、形成外科学、精神医学各2編、臨床検査医学、微生物学、神経病理、放射線医学、国領校物理が各1編であった。

4. 編集委員の一部変更

編集幹事を務めていた戸田剛太郎教授（内科学講座第1）より辞任の申し出があり、後任として望月正武教授（内科学第4・青戸病院内科学）が選出された。なお、次期改選時まで委員の補充はしない。

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。講師の了承をとってビデオ撮影を行い、医学情報センター標本館にて保管、当日出席できなかった研究者に閲覧を可能とした。

(1) 医学論文の基本的な書きかた、論理の進め方
日時：平成8年5月17日（金）17:30-19:00
講師：植村研一教授（浜松医科大学脳神経外科学）
参加者数：74名

(2) 英語論文の書きかた（Introduction）
日時：平成8年5月24日（金）17:30-19:00
講師：岡崎真雄先生（本学英文アドバイザー・非常勤講師）
参加者数：45名

(3) 英語論文の書きかた（Case Studies）
日時：平成8年5月31日（金）17:30-19:00
講師：岡崎真雄先生（本学英文アドバイザー・非常勤講師）
参加者数：24名

場所：いずれも高木2号館地下南講堂

6. 査読表の改訂

投稿論文の質的向上をはかるため、より多くの査読意見を著者に返答して論文に反映してもらえるように査読表を改訂した。編集委員が関係している他学会の査読表を入手して、それを参考に検討を重ねた。その結果、評価レベルを追加、また査読時のチェックリストを作成、さらに査読意見の自由記述欄を含む査読様式に変更した。ただし、評価レベルおよびチェックリストは内部資料とする。

7. 著者訂正の期間について

投稿論文の査読終了後、著者に訂正を依頼するが、従来その最終期間が規定されていなかった。最長6カ月を期限とする内規を定めた。

Jikeikai Medical Journal (JMJ) 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（内科学第4・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9年3月31日現在）

2. 編集および発行状況

平成8年度は第43巻2号から第44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24編であった。科目別にみると、内科学8編、小児科学3編、微生物学および外科学2編、解剖学、臨床検査医学、環境保健医学、薬理学、放射線医学、産婦人科学、精神医学、リハビリテーション医学、心臓外科学が各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472通、そのうち送付先の機関から交換誌として送付された雑誌は198誌であった。

5. 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。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の閲覧を可能とした。

(1) 医学論文の基本的な書きかた、論理の進め方
日時：平成8年5月17日（金） 17:30-19:00
講師：植村研一教授（浜松医科大学脳神経外科学）
参加者数：74名

(2) 英文論文の書きかた（Introduction）
日時：平成8年5月24日（金） 17:30-19:00
講師：岡崎真雄先生（本学英文アドバイザー・非常勤講師）
参加者数：45名

(3) 英語論文の書きかた（Case Studies）
日時：平成8年5月31日（金） 17:30-19:00
講師：岡崎真雄先生（本学英文アドバイザー・非常勤講師）
参加者数：24名
場所：いずれも高木2号館南講堂

6. 英文研究年報の発行

英文研究年報（Research Activities 1995）の編集実務を本誌編集委員会で担当し、刊行した。

7. 査読システムの変更について

従来査読は編集委員1名によって行われていたが、2名で査読をおこなうこと、論文の内容によって編集委員以外による査読が必要な場合は学内の教授、助教授の適任者に査読を依頼する場合もあることとした。また、査読用紙にはチェックリストをつけ、別紙に査読意見を自由に記述できる様式に変更した。

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

1. 解剖学実習

昨年度までは年間46回の解剖学実習時間が与えられ、学生間の討論等により、系統的な解剖実習を行っていた。

本年度よりカリキュラムの改革が行われ、平成8年度は年間30回の実習時間が割り当てられたのに伴い、実習形態ならびに実習内容さらに実習指針の大改訂を行った。実習形態を2部位（上半身と下半身）×2回として、1部位3～4名のグループとして解剖し、学生相互の学習を促進するなど、教育技法上の改良に力を注ぎ、教育効果向上の努力を行った。

2. 観察記録の教育

学生が観察力を養成し、正確な記載方法を獲得するため、解剖学実習において腹大動脈のスケッチを課し、教員による個別指導を行っている。

3. 解剖学教育の為の立体写真の作製

当講座ではビクターと協同で、裸眼で立体視でき

る写真を開発した。この教材は医学およびメディカル教育に多大な教育効果を発揮している。

4. 基礎医学演習

解剖学講座第1に配属された学生は13名で下記6演題に熱心に取り組み、報告書に記載した。1) 消化管の位置的研究：36 小出晴久，61 永妻啓介，63 中村能人，82 柴田俊一，95 山城英樹，97 梁場広一，98 矢沢慶史（山下 廣，加藤 征，國府田稔），2) 下大静脈系について：小出晴久，61 永妻啓介，63 中村能人，82 柴田俊一（山下 廣，加藤 征，國府田稔），3) 手の母指伸筋について：97 梁場広一，98 矢沢慶史（山下 廣，小杉一夫），4) 腎のリンパ管系の観察—腎臓癌の拡がりを理解するために—：74 斎藤滋，87 玉木克佳，89 外川八英（早川敏之），5) 心臓の動脈系：32 加藤哲朗，95 山城英樹（山下 廣，小杉一夫），6) 上顎歯芽喪失頭蓋骨の骨厚および上顎洞の変化：44 前川武雄，52 宮田秀一（竹内修二）。（報告書参照）

研究概要

I. 骨系の研究

1. 千葉県武士遺跡発掘の奈良時代人骨の研究

千葉県武士遺跡の同一墓内の女性2体の人骨に現代人にはみられないいくつかの形質が認められた。関東地方では同時代の完全な頭骨はほとんど出土しておらず人類学上貴重な資料である。

2. 腰椎椎体の変化

解剖学学生実習に用いられた屍体33体を使用し、椎間円板にて連続している腰椎椎体をX線撮影し、椎体の横径、高さ、椎間円板の高さを計測した。椎体の横径は上端部より下端部の変形が大きく、男性では第3ないし4腰椎の変形が大きいのに対し、女性は第5腰椎がより大きな変形の部位であった。第1腰椎上端から第5腰椎下端までの椎間円板を含めたその高さで、各椎体及び椎間円板の高さを示数化した結果、下位に行くほど増えていく椎間円板の割

合は男性に比べ女性では小さかった。

3. 上顎歯牙喪失頭蓋骨における骨厚の変化

上顎の歯牙が喪失している頭蓋骨 26 例と第 2 大臼歯まで残存し歯槽の吸収のない上顎骨を持つ頭蓋骨 31 例を CT 撮影し、上顎洞及び前頭洞周辺の壁の骨厚を計測考察した。無歯頭蓋骨では、歯槽が関係している上顎洞下壁が大きく減少している以外に、前頭洞及び上顎洞の前壁が有意に減少していた。歯のなくなった事による骨の吸収は、咀嚼咬合圧の減少した部位に大きく関与し、骨の付加が認められず、骨厚を薄くしたと考えられる。

II. 人類学的研究

1. 頭部形態の年代変化（生体計測）

本学学生の生体計測値を用い、1942-44 年、1970-71 年、1981-82 年、1992-93 年の 4 グループ間の比較を行い、頭部形態の年代変化を考察した。身長を指標とすると体格が時代と共に大きくなっている。それに伴い頭部の各値も大きくなっている。しかし、その大きくなる割合が頭部と顔面部では異なっている。頭部は前後径である頭長より左右径の頭幅の方が増大率が大きく丸い頭、より短頭に傾いている。顔面部では頭幅同様、左右頬骨間の頬骨弓幅は大きく増大しているが、鼻根部からオトガイまでの形態顔面高の増大は僅かである。年代的变化としての体格の増大に伴わず、形態顔面高が殆ど増大しなかったのは、咀嚼力の減退による上・下顎骨の発達の停滞によるものと推察される。

III. 脈管系の研究

1. 腹腔動脈の研究

前年に引き続き、上腸間膜動脈を含めた腹腔動脈の観察を行った。足立の分類の亜型に類する例が観察され、慈恵医大式分類を考え、追加記載を行い、基礎医学演習で発表した。

2. 腹部静脈系の観察

多様な分岐形態を示す腹部臓器の静脈系について、実習遺体を用いて観察し、発生学的な要因によって様々に変化した形態を示すことを検討した。

3. 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、継続調査を行った。

4. 頸横動脈と腕神経叢との研究

男性 162 体、女性 102 体の上肢、計 528 肢を剖検、642 例の頸横動脈を観察し、① 腕神経叢との位置関係、貫通する際は腕神経叢の貫通部位、② 頸横動

脈起始部の分岐型と前斜角筋との位置関係を調べた。腕神経叢の腹側を通る例は 515 例 (80.2%)、腕神経叢を貫通する例は 98 例 (15.3%)、背側を通る例は 29 例 (4.5%) で腕神経叢を貫通する例では上・中神経幹の間を通る例が多く、次いで中・下神経幹の間を通る例が多い。起始部との関係をみると、前斜角筋内側で甲状腺動脈より分岐する例は腕神経叢の腹側を通る例が圧倒的であり、前斜角筋外側で鎖骨下動脈より直接分岐する例では貫通する例が多い。

IV. 神経系の研究

1. 頸神経叢、腕神経叢の構成

数年間におよぶ肉眼解剖学のデータとして集積した。

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について系統的に観察している。

V. 内臓系の研究

昨年度に続き本年度も、基礎医学演習の課題として、腹部内臓、特に腸管の体表投影位置の観察を行った。

VI. 電子顕微鏡形態学、組織化学研究

骨組織では検出が難しかった蛋白分解酵素活性を固定法、脱灰法及び使用する酵素基質の組み合わせ条件を整えることで、再現性のある検出法を確立した。

VII. 他教室との共同研究

1. 形成外科学講座：血管柄付皮膚移植のために橈骨動脈の枝の分枝、分布状態を観察した。上腕動脈の下部から前腕に向かいリキテックスで着色したシリコンゴムを流入し、実態顕微鏡下で詳細な観察を行った。

2. 整形外科講座：足の関節の靭帯研究は靭帯そのものが剖出し難く比較的研究が少ないが、臨床的にはこの靭帯を知ることが重要である。距腿関節と距骨下関節の靭帯を研究するための予備的調査を行った。

3. 麻酔科学講座との間で腕神経叢周囲の膜構造と腕神経叢ブロックにおける薬液の浸潤形態についての調査を開始した。

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. 成長後も加齢に伴

い太くなる長骨. *Auxology* 1996; 3: 24-6.

2. 脈管系の研究

- 1) Kosugi K, Hayakawa T, Yamashita H. Relationship between the transverse cervical artery and the brachial plexus. *Abstracts of First Asian Pacific International Congress of Anatomists 1996*; 180.
 - 2) Kosugi K, Hayakawa T, Yamashita H. The Relationship between the transverse cervical artery and the brachial plexus. *Jikeikai Med J* 1997; 44: 11-21.
- ## 3. 電子顕微鏡形態学, 組織化学
- 1) Fukushima O. Enzyme histochemistry of hard tissues: Proteases activities in chicken bone tissues. *Acta Histochem Cytochem* 1996; 29(Suppl): 382-3.
 - 2) Tanaka H, Hataba Y, Saito S, Fukushima O, Miyasaka M. Phenotypic characteristics and significance of reticular meshwork surrounding splenic white pulp of mice. *J Electron Microsc* 1996; 45: 407-16.
- ## 4. 神経系の研究
- 1) Kawamata T, Matsumoto K, Goto N, Koda K. Morphometric anatomy of superficial cerebral veins and cerebral sulci. *Showa Univ J Med Sci* 1996; 8(1): 103-11.

II. 学会発表

- 1) 早川敏之, 西澤洋平, 山下 廣, 加藤 征, 小杉一夫, 竹内修二ほか. 右坐骨動脈の1例. 第101回日本解剖学会全国学術集会. 福岡. 4月. [解剖学雑誌 1996; 71: 351]
- 2) 渡邊利明, 加藤 征, 小杉一夫, 早川敏之, 竹内修二, 福島 統ほか. ラット視床下部アストロサイトの特徴—第3脳室周囲および正中隆起領域—. 第101回日本解剖学会全国学術集会. 福岡. 4月. [解剖学雑誌 1996; 71: 490]
- 3) 國府田稔, 加藤 征, 山下 廣. 腸管の位置を知るための試み. 日本解剖学会関東地方会第6回懇話会. 東京. 6月. [解剖学雑誌 1996; 71: 512]
- 4) 早川敏之, 國府田稔, 小杉一夫, 徳留三俊, 山下 廣. 肺リンパ管系の比較解剖学的考察. 日本解剖学会関東地方会第6回懇話会. 東京. 6月. [解剖学雑誌 1996; 71: 512]
- 5) 小杉一夫, 國府田稔, 竹内修二, 早川敏之, 加藤 征, 山下 廣. 重複下大静脈自験5例について. 日本解剖学会関東地方会第6回懇話会. 東京. 6月. [解剖学雑誌 1996; 71: 512]
- 6) Fukushima O. (ワークショップ) Enzyme histo-

chemistry of hard tissues: Proteases activities in chicken bone tissues. 10th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. 京都. 8月. [Acta Histochem Cytochem 1996; 29(Suppl): 382-3]

- 7) Kosugi K, Hayakawa T, Yamashita H. Relationship between the transverse cervical artery and the brachial plexus. Seoul. Aug. [Abstracts of 1st APICA 1996; 180]
- 8) 竹内修二, 加藤 征. 今, 若者の顔の幅はせまくなっている?. 第1回日本顔学会大会. 東京. 9月.
- 9) 國府田稔. (シンポジウム)筋系の解剖学. 日本電子顕微鏡学会電顕技術フォーラム研究部会・シンポジウム「電顕で筋組織をみる!!—解剖・生理・組織化学そして病理診断—」. 東京. 2月.
- 10) 加藤 征, 岩原 誠, 國府田稔, 竹内修二, 山下 廣. コ・メディカルの解剖学教育のための立体写真の応用. 第102回日本解剖学会全国学術集会. 愛知. 3月.

III. 著 書

- 1) 竹内修二. 解剖学者が語る人体の世界. 東京: 風人社, 1996: 32-4.

VI. その他

- 1) 加藤 征. 千葉県文化財センター調査報告書 289集. 市原市武士追跡1. 付章 318-30, 図 229-30. 千葉県文化財センター1997.
- 2) 竹内修二. 腰椎椎体の加齢変化. 財団法人姿勢研究所調査研究報告書 1996.

解剖学講座第2

教授：石川 博	内分泌細胞の研究，血管新生因子
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
講師：島田 貴 (兼任)	血液学

研究概要

I. Dwarf rat (SDR) を用いた研究

1977年森下製薬薬理研究所でSprague-Dawleyラット(SD)から分離され、我々の教室で遺伝子同定した自然発生小ビトラット(SDR)は、third intronの3' splice site, CCCTCAGのGuanine (G)がAdemine (A)に置き換わる(CCCTCAA)というpoint mutationがありGHの71番目以降のアミノ酸が正常とは全く異なるためGH作用が発現しないGH単独欠損ラットである。

1) 性依存性の肝チトクローム P450 の発現に対するGHの影響

雄の肝に特異的なP450, CYP2C11は驚いたことにSDRでは雌の肝にも存在していた。雄に特異的な他のCYP3A2とCYP3A18もまたSDRでは雄にも雌にも存在していた。一方、雌に特異的なCYP2C12はSDRの肝には存在しなかった。GHの肝P450発現に対する役割をみるために、SDRにヒツジGHを投与した。雄ラットにみられるようにGHを断続的にSDRに投与するとCYP2C11は正常雄ラットのレベルにまで上昇した。一方、雌ラットにみられるように持続的にGHをSDRに投与したところ、雄も雌もSDRの肝のCYP2C12は上昇した。しかしながらGH投与によりCYP3A2, CYP3A18とCYP2B1は減少した。これらの結果からGHが肝の性依存性のP450の形を明らかに変化させる原因となることが判明した。

2) 小ビトラット (SDR) の筋構成に対するGHの作用 (静岡県立大学木村忠直教授との共同研究)

正常Sprague-Dawleyラット(SD)と小ビトラット(SDR)の前脛骨筋の3種の筋線維の数を比べるとSDRでは赤筋線維が多く、白筋線維が少ない、中間線維はほぼ同じであった。GHを10日間投与するとSDRの体重は増加するが各筋線維の比率には大きな差が認められなかった。各筋線維の太さの肥大率を調べると、中間筋が最も大きく、次に赤筋、つ

いで白筋であった。

3) 小ビトラット (SDR) 下垂体前葉各種ホルモン産生細胞へのGHの影響

昨年までは、SDRにヒツジGH投与実験を行い、下垂体前葉各種ホルモン産生細胞、特にACTH細胞の分泌機能に対してGHが直接あるいは間接的に影響を及ぼしていることを、形態的な視点から示唆してきた。本年は、SDR下垂体前葉細胞の初代培養系を用いて、下垂体前葉各種ホルモン産生細胞(特にACTH細胞)の分泌機能に対するGH, IGF-I, IGF-IIなどの直接的作用について検討している。

4) ヒト20KGHの成長促進作用, 糖尿病原性, 初期インスリン様作用, 後期インスリン作用に関する研究 (国立小児病院部長, 田中敏章先生との共同研究)

Human growth hormone (hGH)は数種の類似ペプチド群の集合体であり、そのうち現在臨床で使用されているのは分子量22,124 (22K)のhGHである。この22Kは下垂体(70-75%)および血中(43%)で体内で最も豊富なhGHである。また、体内には22Kの32-46番目のアミノ酸を欠いた分子量20,000で、下垂体のhGH中5-15%の比率で産生されるhGh (20K)も存在している。20Kはヒト、ラットの肝のGHRに対する新和性が低いが、その一方で成長促進作用は22Kとほぼ同等と言われており、GH-IGH-1系を考えると矛盾がある。以前は下垂体抽出の20Kを実験に用いており22Kなどの混入を考えると必ずしも20Kのみの作用をみていない。現在合成20Kの成長促進作用を中心に、自然発症矮小ラット(spontaneous dwarf rat: SDR)を用いて22Kとの比較検討を行っている。

II. メトトレキサート投与マウス小腸における細胞外基質と毛細血管網の変化

組織損傷後に見られる組織修復過程の分子機構を解析するモデルとして、葉酸拮抗剤であるメトトレキサート投与によって小腸上皮細胞の増殖を抑制し、小腸組織を損傷させた時の毛細血管分布とテネイシン及びラミニン分布を組織学的に解析した。メトトレキサートを投与して小腸上皮の増殖を抑制すると、絨毛は容易に退縮し、絨毛からはテネイシンが消失した。絨毛内の血管は、絨毛の高さが圧縮されるため、毛細血管間の距離が短くなり、数も減少した。しかしながら、絨毛を先端部に向かって走る細動脈は絨毛の短縮に合わせて短くなるのではなく、上下に圧縮されたように螺旋状に屈曲していた。陰窩は大きく退縮することはないものの形態変化を

示し、陰窩の細胞は扁平化もしくは肥大し、内腔には死滅し脱落した細胞の断片が認められ、その周囲にはテネイシンが強く発現していた。これらのことから、上皮細胞の増殖抑制による組織損傷が引き起こされた場合、陰窩ではテネイシンが防御反応において何らかの役割を果たしていると考えられ、絨毛と陰窩で見られる反応性の違いは、組織構築の違いに起因するのではないかと考えられた。

III. 蛍光標識ゼラチンを用いた毛細血管網の3次元観察法(理研, 日下部守昭先生との共同研究)

蛍光標識ゼラチンを血管内に注入して血管鑄型を作製し、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、毛細血管網を3次元的に観察する方法を開発し、胎仔より成獣に至る種々の組織の毛細血管網の立体観察を試みているが、異なる蛍光色素で標識したゼラチンを連続的に注入することによって、組織内の動脈側と静脈側を異なる蛍光色素で標識し、組織内の血行動態を解析することが可能になってきた。また現在、樹脂に封入する方法を開発しており、水系封入材に封入した場合との比較検討を行っている。

IV. 腫瘍移植マウス内分泌腺におけるCD4, CD8陽性細胞の免疫組織化学的研究

腫瘍移植がマウス内分泌腺内Tリンパ球サブセットの細胞動態に及ぼす影響を調べる為に、C57BL/6N系雌マウスにエーリッヒ腫瘍細胞(1×10⁶)を腹腔内移植し、下垂体前葉、甲状腺、副腎皮質におけるCD4⁺、CD8⁺Tリンパ球の出現頻度の変化について免疫組織化学的に検討した。CD4⁺Tリンパ球は移植7日後の下垂体前葉(移植群22±4/対照群8±2)、移植14日後の副腎皮質(移植群42±9/対照群26±7)にのみ出現頻度の有意な増加(p<0.05)が認められた。一方、CD8⁺Tリンパ球は、移植14日後には下垂体前葉(移植群12±5/対照群3±1)、甲状腺(移植群31±16/対照群4±1)、副腎皮質(移植群55±10/対照群11±3)のすべてにおいて出現頻度の有意な増加(p<0.05)が認められた。Tリンパ球は内分泌腺の種類に依存して各サブセットに特異的にその浸潤が制御されていると考えられた。これらTリンパ球が担癌宿主における内分泌腺機能調節に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

V. 酸素電極を用いた抗癌剤薬剤感受性迅速測定基礎検討

抗癌剤の薬剤感受性を迅速に且つ簡便に測定する

ことは、副作用の低減と治療効率の向上のために不可欠な技術である。当講座では、「手術中の抗癌剤薬剤感受性判定」を目標として、癌細胞の代謝をメルクマールとした測定系の基礎検討を平成8年度より開始した。癌細胞の薬剤に対する代謝の指標として酸素消費量を選択し、その測定方法として酸素電極によるバイオセンシングを選択した。これまで以下の成果があがっている。

1) 10チャンネル細胞呼吸量溶存酸素測定装置の試作

当講座では、多チャンネル測定・溶存攪拌不要・使い捨てなどの条件を満たす酸素電極を開発することにより、酸素電極を薬剤感受性の測定法として使うことを可能にした。

2) ヒト白血病細胞(HL-60)によるモデル実験

HL-60細胞のフォルボールエステル(TPA)による分化誘導・毒性による呼吸量の変化を、溶存酸素測定装置で経時的に測定可能なことを確認した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mohanty B (Utkal Univ), Tachibana T, Kwon OhC, Hashimoto H, Nogami H, Ishikawa H, et al. Immunoelectron microscopy of corticotropes and melanotropes in the pituitary gland of the european ferret, *Mustela putorius furo*. *Acta Anatomica* 1996; 157: 126-34.
- 2) Hashimoto H, Kusakabe M (RIKEN). Three-dimensional distribution of extracellular matrix in the mouse small intestinal villi. —Laminin and tenascin— *Connect Tissue Res* 1997; 36: 63-71.
- 3) Li-ming Lee, Hashimoto H, Kusakabe M (RIKEN). A note on the preparation of whole mount samples suitable for observation with the confocal laser scanning microscope. *Acta Histochem* 1997; 99: 101-9.
- 4) Hinoshita F^{a,b} (^aKidney Center, Toranomon Hospital, ^bOkinaka Memorial Institute for Medical Research), Suzuki Y (Department of Dietetics, Otsuma Women's college), Yokoyama K^a, Hara S^a, Yamada A^a, Hashimoto H, et al. Experimental IgA nephropathy induced by a low-dose environmental mycotoxin, nivalenol. *Nephron* 1997; 75: 469-78.
- 5) Shimada M*, Murayama N (Keio Univ Sch Med), Nagata K, Hashimoto H, Ishikawa H, Yamazoe Y* (*Tohoku Univ). A specific loss of growth hormone abolished sex-dependent expres-

- sion of hepatic cytochrome P450 in dwarf rats: reversal of the profiles by growth hormone-treatment. *Arch Biochem Biophys* 1997; 337: 34-42.
- 6) Ishikawa H, Sudo T, Ishiwata I*, Ishiwata C*, Iguchi M*, Sekine N* (*Ishiwata Obst & Gyne Hosp), et al. HUOCA-II and it's subline (W3UF) from human ovarian clear cell carcinoma producing angiogenesis factor(s)—special reference to tube formation of endothelial cell—. *Human Cell* 1966; 9: 84.
- 7) Ishiwata I*, Ishiwata C*, Iguchi M*, Sekine N* (*Ishiwata Obst & Gyne Hosp), Sato Y (Mito National Hosp), Ishikawa H. Establishment and characterization of human malignant mesothelioma cell lines (HMMME and HMMMFM). *Human Cell* 1996; 9: 108.
- 8) Ishiwata I*, Ishiwata C*, Iguchi M*, Sekine N* (*Ishiwata Obst & Gyne Hosp), Sato Y (Mito National Hosp), Ishikawa H. Biological characteristics of cultured cells derived from various kinds of human brane tumors. *Human Cell* 1996; 9: 105.
- 9) Ishiwata I*, Ishiwata C*, Iguchi M*, Sekine N* (*Ishiwata Obst & Gyne Hosp), Ishikawa H. EGFR/c-erb B gene amplification and EGF autocrine mechanism in cancer cell lines derived from uterine cervical epidermoid carcinomas. *Human Cell* 1996; 9: 79.
- 10) Ishiwata I*, Ishiwata C*, Iguchi M*, Sekine N* (*Ishiwata Obst & Gyne Hosp), Sato Y (Mito National Hosp), Ishikawa H. Biological characteristics of cell lines derived from Mullerian mixed tumors and histogenesis of these tumors. *Human cell* 1996; 9: 104.
- 微鏡を用いた三次元観察法]. コンフォーカル 488 サマリーシンポジウム. 東京. 8月.
- 4) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭(理研). 「蛍光標識ゼラチンの注入による毛細血管網鑄型標本の立体観察」. 日本臨床電顕学会第 28 回学術講演会. 大阪. 10 月.
- 5) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭(理研). 「メトトレキサート投与マウス小腸における細胞外基質と毛細血管網の変化」. 第 102 回日本解剖学会全国学術集会. 愛知. 3 月.
- 6) Oh-Chol Kwon, Yasuhiro Suzuki (Palo Alto Medical Foundation). An immunohistochemical study on T lymphocyte subsets in the endocrine tissues in mice. 1st Asian Pacific International Congress of Anatomists. Seoul Korea. Aug.(Programs & Abstracts 1996: p 269)

III. 学会発表

- 1) Miyachi Y*, Ishikawa M*, Tanaka T*, Kamio-ka K* (*Toho Univ Sch Med), Tachibana T, Ishikawa H, et al. In vitro and in vivo effects of recombinant 20K growth hormone. International Congress of Growth Hormone. London. Oct.
- 2) Koyama Y, Hashimoto H, Norose K, Kusubata M, Irie S, and Kusakabe M. "A new whole-mount staining method of dermal structures by which a variety of laminin-bound structures are observed simultaneously. 57th Annual Meeting of the Society for Investigating Dermatology. Washington, D.C. May
- 3) 橋本尚詞, 日下部守昭(理研). 「共焦点レーザー顕

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. 生体組織の機能を支える分子が構築されていることの一般的意義

タンパク質をはじめとする生体の構成分子が，生体機能を支える基本要素である。これらの分子が特殊な構築をもって組み立てられ，生体組織構造を形成しているのには合目的な意義があるに違いないと推論される。そこで，一般的に通ずる構造構築の意義を抽出することを目指して，複数の組織における生体機能分子と水との相互作用を核磁気共鳴法を応用して比較検討を行った。

本年度は，角膜と骨格筋スキンドファイバーでの研究を行った。両組織は液晶様の規則的なタンパクフィラメント格子を持っているが，角膜のコラーゲン線維が作るフィラメント格子は細胞外にあるのに対して，骨格筋の筋フィラメントは細胞内にある。核磁気共鳴法で見る格子内の水プロトンは角膜と骨格筋とでは好対照をなした。すなわち角膜では強く束縛された結合水に近い横緩和経過を示したのに対して，骨格筋では自由水と結合水との中間の性質を示すものが主であった。角膜と骨格筋とのこの大きな相違は格子間に存在する分子の違いによると考えられる。

角膜はできるだけ強靱な透光性隔壁としての静的な機能を担うから，強く構造化された結合水様の水を持つことは理にかなっている。

これに対して骨格筋は収縮という動的機能を実現するために筋フィラメント間の水分子は大がかりな再配置を余儀なくされ，したがって水分子の十分な自由度が要請される。一方で筋フィラメント間の効率的な相互作用のためにはその結晶様格子配列を維持する必要があるが，観測される筋フィラメント間隔は静電反発力やファンデルワールス力のバランスで維持するには広すぎる。したがってフィラメント間を埋める水分子が構造化する必要がある。この観

点から骨格筋フィラメント間の水が主として自由水と結合水の中間的性質を示すことは合目的であると考えられる。(本研究は，学内共同研究の一環として行われた。)

II. 骨格筋フィラメント‘活性化’の定量

骨格筋収縮はCaイオンのみならず，硬直の際に生じる硬直性クロスブリッジや，力発生にもなっている収縮性クロスブリッジによっても活性化されることがわかってきている。筋収縮は，これら様々な因子による活性化効果が複雑に作用しあっていると考えられる。しかし，生理的収縮を観察するのみでは，これら因子の単独の‘活性化’作用を切り放して調べるのが不可能であった。

フッ化アルミニウムは無機リン酸のアナログであるが，このアナログの筋蛋白からの解離反応は，生理的収縮の本質と考えられる無機リン酸放出反応のアナログ反応と見なせる。そこで，フッ化アルミニウムをスキンドファイバーに取り込ませ，活性化因子によるアナログ解離反応をみることで各因子の筋フィラメント‘活性化’作用を定量的に評価した。アナログ解離の程度は，収縮張力の立ち上がりの速さ，または500 Hz正弦波振動に対する筋スティフネスの大きさから見積もった。Caイオン単独での活性化作用は以外に低く，Caイオンだけでは筋を最大に活性化することはできないという結果が得られた。また，収縮性クロスブリッジが大きな活性化作用を持ち，生理的筋収縮でのCaイオン濃度変化に対する急激な張力応答の変化は，収縮性クロスブリッジの正のフィードバック作用が効いていることが示唆された。

III. 筋収縮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。仕事とATP分解は分子レベルでの実験が行われ，収縮の分子機構の議論がされている。一方，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は収縮系の立体構造を保ちながら速やかな溶質の拡散を期待できるから，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。混合槽の改良を行い、粘性の高い筋原線維標本でもサルコメア構造を壊すことなく速やかに混合が起こるようになった。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. 平滑筋スキント[®] 標本の生理機能残存度

平滑筋に所謂スキント[®] 処理を施すと、細胞膜や細胞骨格の構造及び機能がある程度破壊される。特に平滑筋は、収縮及び構造蛋白の配列が横紋筋規則的ではないため、スキント[®] 処理により細胞構造・機能を相当破壊している可能性がある。しかし、スキント[®] 処理と破壊の程度については、定量的な検討が十分なさしているとはいえない。そこで、各種スキント[®] 処理による細胞分子の漏出程度と、細胞機能較を行った。比較的細胞機能が残存するスキント[®] 処理法と考えられる35 μ M β エスシン処理では、細胞から約50 kDa以下の分子が漏出した。 β エスシン濃度を1 mMまで上昇させても、他に200 kDa付近に存在するミオシン重鎖が一部漏出するのみである。このようなスキント[®] 処理によって作成した標本や、1 kDa以下の分子を透過させるチャンネルを細胞膜に形成する黄色ブドウ球菌 α 毒素処理によって作成したスキント[®] 標本では、Caイオン活性化最大収縮張力や、オカダ酸による収縮抑制効果の感受性などの細胞機能保存の指標がよく保たれていた。一方、35 μ g/ml サポニンや、0.2% トリトン処理は、標本から100 kDa位までの分子の漏出を惹起した。そのなかには、細胞骨格の構成蛋白である α アクチニンと考えられる分子も含まれており、サポニンやトリトン処理によって、細胞骨格が少なくとも一部破壊されていることが示唆された。この様な処理を施した標本では、Caイオン活性化最大収縮張力の極端な減少、オカダ酸による収縮抑制効果の感受性消失など細胞機能もかなりの程度破壊・消失していることが明らかになった。これらの結果は、たとえ構造が強固ではないと考えられる平滑筋においても、スキント[®] 処理時に細胞骨格が破壊されない限りは、細胞機能はかなりよく保たれることを示唆する。(本研究は、東京大学医学部・大室弘美博士との共同研究である。)

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakano M¹, Watanabe M, Ohura K¹, Ochiai K¹, Maruyama M². (¹Dept Obst Gynecol, ²Mitsubishi Kasei Institute of Life Sciences). GTP γ S-induced contraction in *Staphylococcus Aureus* α -toxin-treated uterine smooth muscle from pregnant rats. Jikeikai Med J 1996; 43: 161-9.

IV. 著書

- 1) Takemori S, Yamaguchi M, Umazume Y. Physiological significance of viscoelastic structures in myoplasm. Adv. Biophys 1996; 33: 151-7.

V. その他

- 1) Watanabe M, Nakano M¹ (¹Dept Obst Gynecol). Effect of okadaic acid on electromechanical coupling is realized via phosphoprotein phosphatase. Neurochemia (Moscow) 1996; 13: 292-6.

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) 甲状腺機能亢進症心筋の Ca^{2+} トランジェントの張力依存性変化に関する研究

甲状腺ホルモンは心筋の興奮収縮連関に関係している種々の蛋白の発現に影響して Ca^{2+} トランジェントと収縮の関係を変化させる。サイロキシン処理したフェレットから乳頭筋を摘出して、筋の初期長を変化させたときの Ca^{2+} トランジェントの下降相の変化を調べた。連日サイロキシンを皮下注射したフェレットから乳頭筋を摘出して、この表層細胞にエクオリンを注入した後、 Ca^{2+} トランジェントと張力を同時に測定した。サイロキシン処理心筋の Ca^{2+} トランジェントと張力の時間経過は非処理筋のそれよりも有意に速かった。筋長や溶液中の Ca^{2+} 濃度を変えて、発生張力を変化させた。非処理筋の Ca^{2+} トランジェントの減衰時間は、発生張力が増加すると有意に短縮したが、サイロキシン処理心筋では張力依存性におこる Ca^{2+} トランジェントの減衰時間の短縮は観察されなかった。

筋小体の Ca^{2+} 取り込み速度を速めるイソプロテレノール存在下で発生張力と Ca^{2+} トランジェントの減衰時間の関係を観察した。イソプロテレノール存在下では、発生張力に依存した Ca^{2+} トランジェントの減衰時間の短縮は観察されなかった。これらの結果から、サイロキシン処理心筋は筋小体の Ca^{2+} 取り込み速度が速くなっているため、発生張力に依存して生じる Ca^{2+} トランジェントの減衰時間の短縮が観察されなかったものと結論した。

2) 糖尿病ラット心筋の収縮特性に関する研究

ストレプトゾトシン静注により誘発した糖尿病ラットの心室筋の収縮と Ca^{2+} トランジェントの関係を調べて、糖尿病心筋の収縮特性を明らかにすることを試みた。糖尿病ラットから摘出した右室乳頭筋にエクオリンを注入して Ca^{2+} トランジェントと収縮を同時に記録した。糖尿病心筋の発生張力と Ca^{2+} トランジェントのピークは正常心筋と有意差がなかった。リアノジン作用下に強縮を誘起して細胞内 Ca^{2+} 濃度-張力関係を測定して Hill の式で近

似した。最大張力の 50% を発生するのに要する Ca^{2+} 濃度は正常心筋のそれと有意差がなかった。最大発生張力も正常心筋と有意差がなかった。しかし、Hill 係数は正常心筋よりも低値を示した。強縮中に最大張力を発生する筋長の 1% 以下の微小筋長変化を種々の周波数で与え、その時の張力変化を記録して、クロスブリッジ回転速度を求めた。クロスブリッジ回転速度は糖尿病心筋で有意に低下していた。これらの結果は、糖尿病心筋では、筋小体の Ca^{2+} 取り込み速度とクロスブリッジ回転速度の低下、それに協同性が低下しているために収縮時間が延長しているが、収縮蛋白系は十分に力を出しうているを示している。

3) 糖尿病心筋の収縮と Ca^{2+} トランジェントに対する細胞内アシドーシスの効果

糖尿病心筋に対するアシドーシスの効果を検討した。アシドーシスは溶液中の炭酸ガス濃度を 5% から 15% に上昇させて誘起した。酸性溶液中では単収縮は一過性に低下した後、やや回復してから定常状態に達した。この一過性張力低下は非糖尿病心筋よりも軽度であった。定常状態では、張力の低下、 Ca^{2+} トランジェントの増高、および Ca^{2+} トランジェントの時間経過の延長が見られ、これらは非糖尿病心筋と同様であった。強縮を使って測定した Ca^{2+} 感受性と最大発生張力は低下し、Hill 係数は増加して協同性が増した。これらの変化も非糖尿病心筋と同様であった。クロスブリッジの回転速度は非糖尿病心筋と同様、酸性溶液中でも変化しなかった。

4) スキンド標本を用いた pCa-張力関係に対する筋長の変化

細胞内 Ca^{2+} 濃度-張力関係は筋長により変化する。これは、発生張力に依存して、収縮蛋白系の Ca^{2+} 親和性が変化するためと考えられているが、その分子機構は不明である。そこで、トロポニンのサブユニットが変化するといわれている糖尿病ラット心筋のスキンド標本を用いて、pCa-張力関係が筋長によりどのような影響を受けるのかを検討した。糖尿病心筋標本は正常心筋と比べて Ca^{2+} 感受性と協同性が低下していた。しかし、pCa-張力関係の筋長依存性変化については十分なデータが得られなかったため、今後の課題とすることとした。また、糖尿病心筋を SDS-page, Western blot 法により調べたところ、メジャーバンドが正常心筋と異なり、トロポニンに変化が現れていることが考えられたので、今後、さらに検討することになった。

5) 筋小胞体温存スキンド心筋標本を用いた急速冷却による Ca^{2+} 放出機構に関する研究

心室筋をサポニン処理して筋小胞体機能を温存したスキンド標本を作成する。これを毛細管中に入れ、倒立蛍光顕微鏡上に設置する。標本に冷却液を作用させた後、筋小胞体内の残存 Ca^{2+} をカフェインで放出させる。放出された Ca^{2+} を蛍光 Ca^{2+} 指示薬 fluo-3 で定量する。これにより筋小胞体に対する急冷の効果をj知る。そのための実験装置を整えた。

II. 平滑筋の細胞内 Mg^{2+} 濃度調節制御機構に関する研究

蛍光 Mg^{2+} 指示薬 mag-fura-2 を用いて、モルモット盲腸紐の細胞内遊離 Mg^{2+} 濃度 ($[\text{Mg}^{2+}]_i$) 調節機構を調べた。 Ca^{2+} -free 条件下で細胞外液中の Na^+ を除去すると $[\text{Mg}^{2+}]_i$ は上昇し、再び Na^+ を添加すると低下した。これは、細胞膜に Na^+ - Mg^{2+} 交換系があるためと考えられた。細胞外 Na^+ 濃度 ($[\text{Na}^+]_o$) と $[\text{Mg}^{2+}]_i$ の変化率の関係は、Hill 係数 3、最大変化速度 $0.16 \pm 0.01 \mu\text{M}/\text{s}$ であった。この関係は高 K^+ 溶液中で高 $[\text{Na}^+]_o$ 側に移動した。これは、脱分極により Na^+ - Mg^{2+} 交換系が抑制されることを示唆している。さらに、細胞内 Na^+ ($[\text{Na}^+]_i$) をウアバインを用いて上昇させると、 $[\text{Mg}^{2+}]_i$ は増加したので、 $[\text{Na}^+]_i$ の上昇も Na^+ - Mg^{2+} 交換系を抑制するものと考えられた。さらに、ウアバイン処理後に細胞外 Na^+ を除去して細胞内外の Na^+ 濃度勾配を逆転させると、 $[\text{Mg}^{2+}]_i$ は速い速度で上昇した。この $[\text{Mg}^{2+}]_i$ の上昇速度はウアバイン処理による $[\text{Mg}^{2+}]_i$ の増加量とほぼ比例関係にあったので、 Na^+ - Mg^{2+} 交換系が逆回転する可能性が考えられた。ウアバイン処理による $[\text{Na}^+]_i$ の増加は標本に Na^+ 指示薬 SBF1 を負荷して蛍光強度比を測定することにより確認した。

III. 体力医学に関する研究

1) 循環器系および自律神経系に対する温度刺激の影響

健康成人の右手を 5 種類の温・冷水に暴露し、心電図、血圧 (脈波) を測定して周波数解析により自律神経機能を評価した。急激な低温および高温刺激により交感神経機能、血管収縮神経機能は亢進し、心拍数と血圧が上昇した。この反応は温度差と低温刺激面積に依存していた。この結果は、急激な温度変化が反射的に交感神経系を介して循環器系に影響することを示唆している。

2) 小児の生活環境と立位安定性に関する研究

小児の発育・発達に対する生活環境の影響を明らかにする目的で、大都市の幼稚園児と素足保育を実施している地方の保育園の園児を対象に、運動能力と立位安定性を比較した。何れも、後者の方が前者に比べて能力が高かった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Komukai K, Kurihara S. Mechanisms of the inotropic effects of UD-CG 212 Cl, an active metabolite of pimobendan, on ferret papillary muscles. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 673-9.
- 2) Tashiro M, Yokoyama K, Nakayama M, Yamada A (Toranomom Hospital), Ogura Y, Kawaguchi Y, Sakai O. A case of nephrotic syndrome developing during postoperative gamma interferon therapy for renal cell carcinoma. *Nephron* 1996; 73: 685-8.
- 3) Kawai M, Konishi M, Kurihara S. Magnesium and hydrogen ions inhibit sarcoplasmic reticulum function in cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1401-13.
- 4) Komukai K, Kurihara S. Effect of developed tension on the time courses of Ca^{2+} transients and tension in twitch contraction in ferret myocardium. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 384-90.
- 5) 寺本喜好(寺本治療所), 臼井永男. 骨盤調整が股関節疾患患者の脚長差と重心に与える影響. *理学療法科学* 1996; 11(4): 201-6.
- 6) 臼井永男, 渡邊 功(静岡産業大), 竹内宏一(浜松医大). 1980 年代, 本邦における姿勢研究の動向について—立体の接地足底面ならびに重心動揺の発育・発達の研究から—. *放送大学研究年報* 1996; 14: 1-18.
- 7) 恒屋昌一*, 市村真由美*, 金沢 稔*, 高橋 進* (*吉沢病院), 臼井永男. 高齢者の頭部 CT の二次元計測による脳の加齢変化と直立時重心動揺. *埼玉理学療法* 1996; 4: 14-9.

II. 総 説

- 1) Kurihara S, Komukai K. Cross-bridge-dependent changes in the intracellular Ca^{2+} concentration in mammalian cardiac muscles. *Jpn Heart J* 1996; 37: 143-52.
- 2) Tanaka T, Kawai M, Kurihara S. Inotropic effects of DN-9693: A selective cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 1996; 14: 246-55.

- 3) 栗原 敏. 細胞内 Ca^{2+} 濃度変化による心筋の収縮制御. 慈恵医大誌 1996; 111: 265-78.

III. 学会発表

- 1) 田中悦子, 栗原 敏. フェレット心室筋の細胞内 Ca^{2+} 除去におけるミトコンドリアの役割. 第73回日本生理学会. 福井. 4月.
- 2) 小武海公明, 栗原 敏. 生筋における Ca -張力関係の筋長依存性変化. 第73回日本生理学会. 福井. 4月.
- 3) 田代倫子, 小西真人, 栗原 敏. 蛍光色素法により測定した平滑筋細胞内 $[\text{Mg}^{2+}]$. 第73回日本生理学会. 福井. 4月.
- 4) 田中悦子, 白井永男, 栗原 敏. 温度刺激による循環器系および自律神経機能の経時的変化. 第107回日本体力医学会関東地方会. 東京. 6月.
- 5) Kurihara S. Tension-dependent changes of the intracellular Ca concentration in mammalian myocardium. The Mammalian Myocardium. Liverpool. July. [J Mol Cell Cardiol 1996; 28: A217]
- 6) Kurihara S, Komukai K, Ishikawa T. Cross-bridge dependent changes in the intracellular Ca concentration in ferret ventricular muscles. Gordon Research Conference. New Hampshire. July.
- 7) 石川哲也, 小武海公明, 栗原 敏. ストレプトゾシン誘発性糖尿病ラット心筋における細胞内 Ca イオン動態と収縮特性. 第19回心筋代謝研究会. 東京. 9月.
- 8) Ishikawa T, Kurihara S. Effects of muscle length on the decay time of intracellular calcium transients in the ferret myocardium with hyperthyroid. International Carl-Ludwig symposium. Leipzig. Sept. [J Mol Cell Cardiol 1996; 28: A290.]
- 9) 石川哲也, 小武海公明, 栗原 敏. 糖尿病ラット心筋の細胞内 Ca^{2+} 動態と収縮特性. 第113回成医学会総会. 東京. 10月.
- 10) 田代倫子, 小西真人, 栗原 敏. モルモット盲腸紐平滑筋細胞の Na^+ - Mg^{2+} 交換機構. 第16回日本マグネシウム研究会総会. 東京. 11月.
- 11) Tashiro M, Konishi M, Kurihara S. Na^+ gradient-dependent Mg^{2+} extrusion in smooth muscle cells. The 13th International Society for Heart Research (Japanese Section). Tokyo. Nov. [J Mol Cell Cardiol 1996; 28: A313]
- 12) Ishikawa T, Komukai K, Kurihara S. Effects of acidosis on contraction and intracellular calcium transient in the diabetic rat myocardium. The 13th International Society for Heart Research (Japanese Section). Tokyo. Nov. [J Mol Cell Cardiol 1996; 28: A337]
- 13) 田代倫子, 小西真人, 栗原 敏. 心筋・平滑筋細胞内 Mg 制御機構. 第232東京談話会. 東京. 11月.
- 14) 石川哲也, 梶原秀俊, 小武海公明, 栗原 敏, 三枝木泰丈 (鶴見大). サイロキシン処理心室筋の Ca トランジェントと収縮特性. 筋収縮・細胞運動研究会. 東京. 12月.
- 15) 田中悦子, 栗原 敏. 温度刺激による循環系および自律神経系の応答. 第7回日本病態生理学会総会. 大分. 1月.
- 16) 石川哲也, 梶原秀俊, 小武海公明, 栗原 敏. 糖尿病ラット心室筋の Ca トランジェントと収縮に対するアシドーシスの効果. 第7回日本病態生理学会総会見聞記念シンポジウム. 大分. 1月.
- 17) 田代倫子, 小西真人, 栗原 敏. 蛍光色素法を用いたモルモット盲腸紐における Na^+ / Mg^{2+} 交換系の検討. 筋生理の集い. 東京. 1月.
- 18) 栗原 敏, 石川哲也, 梶原秀俊. 温血動物心室筋の Ca transient の下降相に関与している因子とその生理学的意義. 平成8年度文部省科学研究費重点領域研究一心筋細胞分化の制御とその異常一. 東京. 1月.
- 19) Tashiro M, Konishi M, Kurihara S. Fluorescence signals of the Mg^{2+} indicator fura-2 (magenta-2) calibrated in guinea pig taenia caeci. 41st Annual Meeting of the Biophysical Society. New Orleans. Mar. [Biophys J 1997; 72: A185]
- 20) Tashiro M, Konishi M, Kurihara S. Na^+ gradient-dependent Mg^{2+} transport in taenia caeci of guinea pig. 41st Annual Meeting of the Biophysical Society. New Orleans. Mar. [Biophys J 1997; 72: A186]
- 21) 田代倫子, 小西真人, 栗原 敏. 平滑筋細胞における Na^+ / Mg^{2+} 交換機構の検討. 第74回日本生理学会大会. 浜松. 3月.
- 22) 田中悦子, 白井永男, 栗原 敏. 循環器系および自律神経系に対する温度変化の影響. 第74回日本生理学会大会. 浜松. 3月.
- 23) 栗原 敏, 小武海公明, 石川哲也, 梶原秀俊. 心筋における細胞内 Ca イオンと収縮. 第74回日本生理学会大会. 浜松. 3月.
- 24) 石川哲也, 梶原秀俊, 小武海公明, 栗原 敏, 三枝木泰丈 (鶴見大歯学部). サイロキシン処理心室筋の Ca トランジェントと収縮特性. 第74回日本生理学会大会. 浜松. 3月.

IV. 著 書

- 1) Kurihara S, Komukai K, Kawai M, Tanaka E, Konishi M. Intracellular Ca^{2+} transients in response to step length changes in aequorin-inject-

ed ferret papillary muscle. In: Dhalla NS, Singal PK, Takeda N, Beamish RE, eds. Pathophysiology of Heart Failure. New York: Kluwer Academic Publishers, 1996; 253-61.

- 2) Komukai K, Kurihara S. Physiological significance of the change in the Ca^{2+} sensitivity of the contractile elements in cardiac muscle. In: Endoh M, Morad M, Scholz H, Iijima T, eds. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Regulation. Tokyo: Springer-Verlag, 1996; 281-90.
- 3) 栗原 敏. 運動と筋肉の働き. 中野昭一, 竹宮 隆編. 運動生理学シリーズ運動とエネルギーの科学. 東京: 杏林書院, 1996; 121-34.
- 4) 石川哲也, 武田 聡, 望月正武. Langendorff 法を用いた心筋細胞の虚血実験法. 矢崎義雄監. 循環研究プロトコール. 東京: 羊土社, 1996; 14: 176-9.
- 5) 栗原 敏. 心臓. 高田明和編. アトラスで学ぶ生理学. 東京: 丸善, 1996; 150-61.

V. その他

- 1) 小武海公明, 田中悦子, 栗原 敏. 心臓細胞内カルシウム変動現象. 日本臨床 1996; 54: 27-31.
- 2) 小西真人, 栗原 敏. 骨格筋における細胞内カルシウム濃度測定. 工藤佳久編. 細胞内カルシウム実験プロトコール. 東京: 羊土社, 1996; 94-8.
- 3) 石川哲也, 本郷賢一, 栗原 敏. 心筋収縮特性とカルシウム. Clinical Calcium 1996; 6: 9-14.

生化学講座第1

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

研究概要

I. 脳, 神経系の生化学

1. ユビキチン (Ub) の研究

前年度の一過性脳虚血モデルにつづき持続性中大脳動脈 (MCA) 閉塞モデルを用いたラット脳虚血実験で Ub, hsp70 両遺伝子の発現を経時的 *in situ* hybridization で検討した。その結果 MCA 支配領域で UbC mRNA が 4 h 後に極大ピークをもって発現を示し, これは 24 h 持続した。一方, hsp70 は UbC 発現に比較して早期 (閉塞 2 h 後) に発現し, UbC と hsp70 の虚血後発現までの時間に相異があった。また, UbB と Ub-S30 の発現領域は UbC に一致するが弱かった。これらの結果から Ub 遺伝子群の内 UbC が最も stress に反応する遺伝子であることが判明した。

2. *In vitro* 神経虚血モデルの開発

In vivo 動物実験における Ub 遺伝子群ならびに由来蛋白の動態をより明確に把握するため, immortalized neuronal cell を用いる *in vitro* 虚血モデルの作製を進行中である。

3. 筋萎縮性側索硬化症とサブスタンス P の関係を検討中である。

II. がんの生化学

1. 高分子化ドキシソルビシン (DXR) の多剤耐性克服機序解明の研究

1) ウシ血清アルブミン結合 DXR (BSA-DXR) 封入りポソームの効果判定

① フォスファチジルコリン: コレステロール: スルファチド基剤 ② ポリエチレングリコール修飾基剤変換りポソーム ③ 市販品, を用いたラット腹水肝癌実験系における *in vitro*, *in vivo* の実験で本複合体の多剤耐性克服能発現における極めて高い特異性が確認された。

2) グルタチオン (GSH) 結合 DXR (GSH-DXR) の抗腫瘍効果発現機構の解明

多剤耐性克服を可能にした蛋白質結合型抗癌剤の細胞内動態の検索から, P 糖蛋白質に汲出されるこ

と無く DXR 耐性細胞に対して強い抗腫瘍効果を発揮するいくつかのペプチド結合 DXR 複合体を特定した。これら複合体は DXR 耐性細胞のみならず感受性細胞にも DXR に比べて極めて強い抗腫瘍効果を発揮した。その内の 1 つ, GSH-DXR の効果増強には SH 基の関与が示唆され, GSH-DXR は細胞内解毒にかかわるグルタチオン S-トランスフェラーゼ活性を非拮抗的に阻害し, DNA の複製, 転写に重要なトポイソメラーゼ II 活性を DXR よりも強く阻害し, アポトーシス (DNA の断片化) を誘導すること等が判明, 抗腫瘍効果の増強に至る機構の一部を明らかにした。そこで, アポトーシスの誘導機序として, GSH-DXR の ICE ファミリーシステインプロテアーゼの活性化 (誘導) や蛋白質イソプレニル化反応の阻害等について現在検討を続けている。

2. 腫瘍細胞の分化, 脱分化にかかわる研究

1) 腫瘍細胞の分化誘導やストレス負荷とユビキチンの変動

PC12 褐色細胞腫, K562 白血病細胞株の各種薬物による分化誘導過程で核蛋白に結合したマルチユビキチン鎖の増加と遊離型ユビキチンの減少, またこれにともなう細胞内ユビキチン遺伝子の発現が一定の傾向で観察された。また PC12 株を用いた heat shock 処理において Ub 遺伝子, 遊離ユビキチン, ユビキチン化蛋白の変動を検討し, ストレス負荷後ストレスの強さに比例して核, 細胞質にユビキチン化蛋白の蓄積が顕著になる事実を得た。また, Ub 遺伝子発現はストレス負荷後 2-5 時間で亢進し, 細胞内遊離ユビキチンの変動と関連していた。これら分化, あるいはストレス負荷過程における主たるユビキチン化標的蛋白質の同定を進めている。

2) 臨床例として, 白血病, 肝疾患, 大腸癌の組織, 血清中, マルチユビキチン鎖 (ユビキチン化蛋白質), 遊離ユビキチンの定量解析を特異免疫測定系を用いて行い, 疾患特異性, 病期, 病勢との関連につき検討し, 白血病, 肝炎との間に興味ある知見を得, さらに追加実験中である。

III. その他

1. アルコール性肝障害患者血清トランスフェリン糖鎖の欠失について

アルコール性肝障害患者血清トランスフェリン糖鎖の microheterogeneity は 2 本ある N-glycan 糖鎖の末端シアル酸の欠失, 即ちアジアロトランスフェリンの出現頻度の定量化を指標とした研究から carbohydrate deficient transferrin (CDT) の出現として理解されているがその出現分子種の本態は単

純ではない。内科学講座第 1 との共同研究から本病態における CDT はまさしく carbohydrate deficient glycoprotein syndrome に検出される分子構造を有するトランスフェリンである可能性が極めて高いという, 従来のシアル酸欠失を特徴とする分子構造の概念とは異なる新しい実験結果が得られ, さらにデータの確立を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takada K, Hibi N*, Tsukada Y* (*SRL), Shibasaki T, Ohkawa K. Ability of ubiquitin radioimmunoassay to discriminate between monoubiquitin and multi-ubiquitin chains. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1290: 282-8.
- 2) Noga M, Hayashi T. Ubiquitin gene expression following transient forebrain ischemia. *Mol Brain Res* 1996; 36: 261-7.
- 3) Takahashi N, Asakura T, Ohkawa K. Pharmacokinetic analysis of protein-conjugated doxorubicin (DXR) and its degraded adducts in DXR-sensitive and -resistant rat hepatoma cells. *Anti-cancer Drugs* 1996; 7: 687-96.
- 4) Ohtani-Kaneko R*, Asahara M*, Takada K, Kanda T (Waseda Univ), Iigo M*, Hara M* (*St Marianna Univ), et al. Nerve growth factor (NGF) induces increase in multi-ubiquitin chains and concomitant decrease in free ubiquitin in nuclei of PC12h. *Neurosci Res* 1996; 26: 349-55.
- 5) Inoue T, Yamauchi M, Toda G, Ohkawa K. Microheterogeneity with concanavalin A affinity of serum transferrin in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 363-5.
- 6) 高橋直人, 朝倉 正, 大川 清, 福田佳三, 青木照明. ウシ血清アルブミン結合 Doxorubicin の細胞内薬物動態と多剤耐性克服. *癌と化学療法* 1997; 24: 87-92.
- 7) 井上貴博, 山内真義, 高松正規, 武田邦彦, 戸田剛太郎, 大川 清ほか. アルコール性肝障害における血清 transferrin の糖鎖変異に関する研究. *アルコールと医学生物学* 1997; 16: 128-32.

II. 学会発表

- 1) 大谷一金子律子*, 浅原美恵子*, 高田耕司, 服部淳彦 (医科歯科), 原 正幸*, 高橋秀人* (*聖マリ) ほか. 神経細胞の発生過程とユビキチン. 第 101 回日本解剖学会総会. 福岡, 4 月. [解剖学雑誌 1996; 71: 366]
- 2) 高橋直人, 朝倉 正, 大川 清, 稲垣芳則, 青木照明. リボソーム封入 BSA-DXR 複合体による多剤耐

- 性肝癌細胞に対する殺細胞効果. 第 96 回日本外科学会総会. 幕張. 4 月. [外科 1996; 97: 323]
- 3) 高田耕司, 大川 清, 那須英和(SRL), 藤室雅弘*, 横沢英良* (*北大), 吉田裕孝(東大) ほか. アルツハイマー病剖検脳の遊離型ユビキチンとマルチユビキチン鎖の定量. 第 19 回日本神経科学大会. 神戸. 7 月.
- 4) 高田耕司, 大川 清, 藤室雅弘*, 沢田 均*, 横沢英良* (*北大), 柴山浩彦**, 木谷照夫** (**阪大). 白血球細胞におけるユビキチンの定量的解析. 第 68 回日本生化学会大会. 札幌. 8 月. [生化学 1996; 68: 1069]
- 5) 朝倉正, 高橋直人, 大川 清. 多剤耐性克服可能なペプチド-ドキシソルピシン複合体の検索. 第 69 回日本生化学会大会. 札幌. 8 月. [生化学 1996; 68: 884]
- 6) 野賀正史, 高田耕司, 大川 清, 塚田 裕(SRL), 藤室雅弘*, 沢田 均* (*北大) ほか. 第 68 回日本生化学会大会. 札幌. 8 月. [生化学 1996; 68: 839]
- 7) 大川 清. 高分子化アドリアマイシン(DXR)による多剤耐性克服とグルタチオン代謝. 第 353 回ビタミン B 研究委員会. 大阪. 8 月.
- 8) 小林孝彰. C6 細胞の形態的変異株と細胞骨格一変異に伴って消失する成分の検出. 第 67 回日本動物学会大会. 札幌. 9 月. [Zool Sci 1996; 13: 45]
- 9) 高橋直人, 朝倉 正, 大川 清. 蛋白結ドキシソルピシンの細胞内薬物動態. 第 113 回成医会総会. 東京. 10 月. [慈恵医大誌 1996; 111: 764-5]
- 10) 磯西成治, 塩塚重正, 高倉 聡, 岡本愛光, 落合和徳, 安田 允ほか. ノードマウス移植ヒト卵巣癌における TNF α のシスプラチン感受性増強能とマウス生存率の改善. 第 113 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 11) 石橋由朗, 柏木秀幸, 岩淵秀一, 高田耕司, 大川 清, 青木照明ほか. 大腸癌におけるユビキチンの定量的解析. 第 55 回日本癌学会総会. 横浜. 10 月. [日本癌学会総会記事 1996; 358]
- 12) 朝倉 正, 高橋直人, 大川 清, 塚田 裕(SRL). 多剤耐性(MDR)ラット腹水肝癌細胞に対するグルタチオン-ドキシソルピシン複合体の殺細胞効果. 第 55 回日本癌学会総会. 横浜. 10 月. [日本癌学会総会記事 1996; 199]
- 13) 高橋直人, 朝倉 正, 大川 清. ウシ血清アルブミン結合ドキシソルピシン封入りソゾームの殺細胞効果. 第 55 回日本癌学会総会. 横浜. 10 月. [日本癌学会総会記事 1996; 625]
- 14) 大川 清. 化学修飾アドリアマイシンによる多剤耐性克服とグルタチオン代謝. 第 354 回ビタミン B 研究委員会. 福井. 10 月.
- 15) Ohtani-Kaneko R*, Takada K, Asahara M*, Kakuta K*, Hara M*, Iigo M* (*St. Marianna Univ), et al. Expression of ubiquitin genes in PC12h cells induced by NG treatment. 26th Annual Meeting Society for Neuroscience. Washington, D.C., Nov.
- 16) 柴山浩彦*, 台野華子*, 待井隆志*, 木谷照男*(*阪大), 高田耕司. 血液疾患における血清ユビキチン. 第 38 回日本臨床血液学会. 大宮. 11 月.
- 17) 井上貴博, 西川文則, 坂本和彦, 瀬嵐康之, 山内真義, 戸田剛太郎ほか. レクチン親和電気泳動-抗体親和転写法によるアルコール性肝障害由来トランスフェリンの糖鎖構造分析. 第 17 回アルコール医学生物学研究会. 東京. 2 月.
- 18) 大川 清. 教育講演-抗癌剤多剤耐性克服に向けて一. 第 517 回日本泌尿器科学会東京地方会. 東京. 2 月.

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
助教授：松藤 千弥	分子生物学
講師：山下 洵子	栄養学
講師：西山 正輝	細胞内情報伝達機構

研究概要

I. オルニチン脱炭酸酵素 (ODC) の分解調節機構の解析

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最も速く，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受ける。私たちは ODC の調節の分子機構解明を目的とし，ポリアミンで誘導されるアンチザイム (AZ) が ODC と会合すると可逆的に阻害され，26S プロテアソームによってエネルギー依存的に分解されることを明らかにした。また，ポリアミンは翻訳フレームシフトを促進することによってアンチザイムを誘導することを明らかにした。今年度の成果は以下の通りである。

1. 26S プロテアソームによる ATP 依存的，アンチザイム依存的 ODC の不可逆的不活化

ODC はユビキチン化なしでエネルギー依存的に認識・分解されるが，その機構は不明である。今回はこの過程における ODC の蛋白と活性の変動を *in vitro* で解析した。ODC を AZ と ATP 存在下に細胞抽出液とインキュベートすると，未分解の ODC の一部が非可逆的に不活化された状態で存在することが見いだされた。ODC の不活化反応は ODC の分解反応と同様に AZ 依存的，エネルギー依存的であった。プロテアソーム阻害剤 MG132 は ODC の分解を阻害するとともに不活化 ODC を蓄積させた。細胞抽出液を抗プロテアソーム抗体で処理した上清は ODC 分解活性とともに ODC 不活化活性が減少した。一方，沈降物には AZ 依存的，エネルギー依存的に ODC を不活化ならびに分解する活性が存在した。精製 26S プロテアソームは ODC を不活化したが，精製 20S プロテアソームは不活化し得なかった。不活化 ODC は native ODC と同じ分子量を示したが，アンチザイムとの結合性を消失していた。以上の結果から，AZ に結合した ODC はおそらく 26S プロテアソームの調節サブユニットによってエネルギー依存的に不活化され，AZ から離れて，プロテアソーム内部へ取り込まれ，分解されると考えられた。

本結果は，蛋白分解における ATP の作用の分子機構解明の糸口を与えるものと考えられ興味深い。

2. アンチザイムの翻訳フレームシフトに関する研究

アンチザイムはポリアミン依存性の +1 翻訳フレームシフトによって発現する。これまでに確立された網状赤血球溶血液を用いた無細胞翻訳系でポリアミンのフレームシフト促進機構を検討した。フレームシフト部位下流のシュードノット構造や上流の GC-rich 配列はフレームシフト促進配列となるが，これらを欠失した変異 mRNA や，-1 フレームシフトを引き起こすレトロウィルスのフレームシフト信号とのキメラ mRNA の解析により，ポリアミンはこれらの配列を介して作用するのではないことを明らかにした。またアンチザイムフレームシフト信号を指示遺伝子につないだプラスミドを哺乳動物培養細胞に導入した発現系においてもポリアミン依存性のフレームシフトが再現された。この系では無細胞系におけるフレームシフト信号がすべて機能し，シュードノットや GC-rich 配列はより強い効果を示すことを見出した。

3. ヒトアンチザイム遺伝子の解析

P1 ファージライブラリから単離した遺伝子クローンをプローブとした FISH 法を用いてヒトアンチザイム遺伝子を第 19 染色体短腕バンド 13.3 にマップした (京都府立大学稲澤譲治博士との共同研究)。またヒトアンチザイム遺伝子とそのプロモータ領域の塩基配列を決定し，エキソン構成を明らかにした。指示遺伝子を用いたプロモーター解析により，アンチザイム遺伝子がポリアミン非依存性に高レベルで転写されていることを確認した。

4. ODC 調節機構の比較生物学的検討

(1) 昆虫細胞アンチザイム様活性の検討

昆虫にアンチザイムを介する ODC 調節機構が存在するか否かを；培養細胞 *Tricoplusia ni* (Tn)5 cell を用いて検討した結果，ポリアミン投与により ODC の分解が促進されるとともに，ODC を阻害する蛋白質が誘導されることが明らかになった。阻害蛋白質は ODC と可逆的に複合体を形成して ODC 活性を阻害した。以上のことから Tn5 細胞にはアンチザイム様の蛋白質を介するポリアミンによる ODC の負の調節機構が存在することが示唆された。

(2) ゼブラフィッシュのアンチザイムのクローニング

個体発生研究のモデル脊椎動物であるゼブラフィッシュからアンチザイム cDNA を単離した。アフリカツメガエルアンチザイム cDNA プローブで

全魚体 cDNA ライブラリーをスクリーニングし 2 種のグループに分けられる多数のクローンを得た。2 種の mRNA は異なる遺伝子の産物と考えられたが、いずれも網状赤血球翻訳系でポリアミン依存性のフレームシフトをきたし、大腸菌内発現産物はラット ODC を阻害した。

(3) ヒトアンチザイムインヒビターのクローニング

ラットのアンチザイムインヒビター cDNA ブロープでヒト腎臓の cDNA ライブラリーをスクリーニングして、1 個のクローンを得た。ラットのアンチザイムインヒビターと塩基配列、アミノ酸配列ともに 90% の相同性がみられた。

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^y 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。今回腹腔に投与した EGF が摂食を抑制する機構を解明するため ¹²⁵I 放射標識 EGF を種々の摂食条件下のマウス腹腔に投与し EGF の臓器分布を調べた。その結果、EGF のとりこみは胃においてのみ摂食条件によって変動することから、EGF を介する摂食行動制御系が存在することが示唆された。

III. 細胞内信号伝達に関する研究

インスリン受容体基質たんぱく質-1 (IRS-1) のノックアウトマウスの表現形が乏しいことから IRS-1 様の信号伝達因子の存在が示唆された。そこで以前報告した IRS-1 に対するモノクローナル抗体による発現クローニングを試み HH109 と命名した遺伝子を単離した。本遺伝子は種々の臓器で発現しており、産物は複数のリン酸化部位を持つが、インスリン情報伝達における役割は不明である。なお米国のグループによって報告された IRS-2 との相同性は認められなかった。

またがんにおけるアスパラギン酸水酸化酵素の変動を組織学的に検討した。

研究業績

I. 原著論文

1. ODC の調節機構

- 1) Verma AK*, Hsiao KM*, Aharens H* (*Univ of Wisconsin), Suganuma M**, Fujiki S** (**Natl Cancer Res Inst), et al. Superinduction of mouse epidermal ornithine decarboxylase activity by repeated 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate

treatments. Mol Cell Biochem 1996; 155: 139-51.

- 2) Matsufuji S, Inazawa J (Kyoto Prefectural Univ Med), Hayashi T, Miyazaki Y, Ichiba T. et al. Assignment of the Human Antizyme Gene (OAZ) to Chromosome 19p13.3 by Fluorescence *in Situ* Hybridization. Genomics 1996; 38: 102-4.
- 3) Murakami Y, Tanahashi N*, Tanaka K* (*Tokushima Univ), Omura S (Kitasato Inst), Hayashi S. Proteasome pathway operates for the degradation of ornithine decarboxylase in intact cells. Biochem J 1996; 317: 77-80.

2. 肥満に関する研究

- 1) Yamashita J, Hayashi S, Hirata Y, Miyajima M. Possible role of the submandibular gland in the development of obesity in mice. Biomed Environ Sci 1996; 9: 191-198.
3. 細胞内信号伝達に関する研究
- 1) Yamauchi T*, Nishimaki H, Furusaka A, Tanaka T, Hayashi S, Takemoto H* (*Univ Tokyo), et al. Anti-IRS-1 monoclonal antibody, 6G5, cross-reacts to IRS-2. Hybridoma 1996; 15: 307-9.

II. 総説

- 1) 林 伸一. 肥満体質の本態一仮説と検証一. 肥満研究 1996; 2: 73-7.
- 2) 村上安子. オルニチン脱炭酸酵素の分解とその制御機構. 細胞工学 1996; 15: 941-9.
- 3) 松藤千弥. 遺伝暗号を解読する新ルール“リコーディング”. 細胞工学 1996; 15: 1076-86.

III. 学会発表

- 1) 村上安子, 小口一彦, 棚橋伸行*, 田中啓二* (*都臨床研), 大村 智(北里研), 林 伸一. HTC 細胞内のオルニチン脱炭酸酵素分解系. 第 69 回日本生化学会大会・第 18 回日本分子生物学会年会合同年会. 札幌. 8 月. [生化学 1996; 68: 774]
- 2) 小口一彦, 村上安子, 林 伸一. 昆虫細胞における ODC 分解とその調節機構. 第 69 回日本生化学会大会・第 18 回日本分子生物学会年会合同年会. 札幌. 8 月. [生化学 1996; 68: 774]
- 3) 松藤千弥, 松藤民子, 林 伸一. アンチザイムの翻訳フレームシフトにおけるシフト部位上流の促進配列. 第 69 回日本生化学会大会・第 18 回日本分子生物学会年会合同年会. 札幌. 8 月. [生化学 1996; 68: 975]
- 4) 林 孝彰, 松藤千弥, 林 伸一. ヒトアンチザイム遺伝子のプロモーター解析. 第 69 回日本生化学会大会・第 18 回日本分子生物学会年会合同年会. 札幌. 8 月. [生化学 1996; 69: 948]
- 5) Hayashi S ODC antizyme: a unique regulatory

protein and a possible tumor suppressor? (Opening Lecture). 1996 Tokyo Polyamine Symposium on Polyamines. Shonan Village Center, October. [Abstract 1996; 16]

- 6) Matsufuji S, Ivanov I*, Matsufuji T, Hayashi S, Gesteland RF*, Atkins JF* (*Univ Utah). Mammalian antizyme frameshifting in yeasts, *Saccharomyces cerevisiae* and *Schizosaccharomyces pombe*. 1996 Tokyo Polyamine Symposium on Polyamines. Shonan Village Center, October. [Abstract 1996; 186]
- 7) Murakami Y, Matsufuji S, Tanaka K (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science), Hayashi S. Antizyme is not trapped in the 26S proteasome during ODC degradation. 1996 Tokyo Polyamine Symposium on Polyamines. Shonan Village Center, October. [Abstract 1996; 188]
- 8) Mizokami T, Shimizu M, Sakai O, Hayashi S. Effects of anti-hypertensive agents on cardiac polyamine contents of spontaneously hypertensive rats. 1996 Tokyo Polyamine Symposium on Polyamines. Shonan Village Center, October. [Abstract 1996; 232]
- 9) Yamashita J, Hayashi S, Yoshizawa Y, Miyajima M. Regulation of body weight by the submandibular gland possible related to the inhibitory effect of epidermal growth factor on food. North American Association for the Study of Obesity. Colorado, USA, October
- 10) 山下洵子, 林 伸一. 上皮増殖因子(EGF)の摂食抑制と肥満との関連. 日本肥満学会. 別府. 11月
- 11) Matsufuji S. (Symposium) In vivo analysis of mammalian antizyme frameshifting. International Oji Seminar "Posttranscriptional Control of Gene Expression: The Regulatory Role of RNA" Hakone, November.

薬理学講座第1

教授: 川村 将弘 内分泌薬理学
助教授: 堀 誠治 神経薬理学
講師: 中道 昇 内分泌薬理学・臨床薬理学
講師: 大野 裕治 内分泌薬理学

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。内分泌系においては副腎皮質細胞に糖質コルチコイド (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 P2 受容体として分類される。P2 受容体はイオンチャンネル内蔵型の P2x と G タンパク連結型の P2y に大別される。UTP も作用する P2y 受容体は現在 7 つのサブタイプが知られている。ウシ副腎皮質細胞において、ATP およびその誘導体と UTP による GC 産生活性のポテンシーの比較と、P2y 受容体のリガンドであるといわれている [³⁵S] ADPβS および [³⁵S] ATPγS 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ない、ウシ副腎皮質細胞には少なくとも 2 種類の P2y 受容体が存在する可能性を示唆する結果を得た。しかしながら各 P2y 受容体に対する特異的なアンタゴニストが無いため受容体サブタイプの決定には受容体クローニングが必要と考え、ウシ副腎皮質細胞から全 RNA を抽出し逆転写酵素を用いて cDNA ライブラリーを作製した。次いで P2 受容体に特異性が高いと考えられる塩基配列を有するオリゴ DNA を合成しプライマーとして前述の cDNA ライブラリーを鋳型として PCR 操作を行い、複数の PCR 産物を得た。その DNA の解析を行なっている。

b. 中枢神経系の ATP 受容体

P2 受容体アンタゴニストであるといわれている suramin のマウス脳室内投与により、用量依存的に

痙攣が誘発された。この痙攣は、ATP 誘導体である 2-methylthio ATP の同時投与により抑制されるが、 α , β -methylene ATP では抑制されなかった。このことより、中枢神経系には少なくとも 2 種類の P2 受容体が存在し、2-methylthio ATP に感受性を示すものは抑制的に作用している可能性が示唆された。

II. 副腎皮質細胞の benzodiazepine 受容体に関する研究

ACTH が副腎皮質に存在する末梢型の benzodiazepine 受容体を介してステロイドホルモン産生を促進することが示唆されており、ACTH の細胞内情報伝達を endozepine およびその代謝産物が担っていると考えられている。これまでウシ副腎皮質束状層組織 cDNA ライブラリーより PCR 法により endozepine の cDNA のクローニングを行い、ベクター-pGEX/2T により glutathion S-transferase との融合タンパクとして発現させ、生物活性をラット副腎皮質ミトコンドリアのコレステロール側鎖切断活性で検討してきた。今回はさらに endozepine の代謝産物である desendozepine, TTT, ODN を発現ベクターに発現させ精製を行なった。これにより生物活性に必要なアミノ酸配列の同定、およびモノクローナル抗体作製によりエピトープの決定が可能となった。

III. ウシ副腎皮質細胞の ecto-protein kinase に関する研究

細胞内に局在する protein kinase については研究が進んでおり、その生理的重要性が明らかにされているが、最近細胞膜外側に局在する ecto-protein kinase の存在が明らかとなった。しかしながら、その生理的役割は現在不明である。これまで内分泌細胞においてはその存在が示されていなかったが、今回ウシ副腎皮質細胞膜に A-kinase に性質が似ている ecto-protein kinase が存在することを明らかにした。

IV. 薬物による痙攣・振戦誘発機序に関する研究

気管支拡張薬である theophylline をマウスの腹腔内に投与することにより痙攣および振戦が誘発されるが、その痙攣・振戦は幼弱マウスで発現しやすいことが明らかとなった。Theophylline の脳内移行率は成熟動物に比して幼弱動物の方が高いことから、幼弱動物において痙攣・振戦が発現しやすいのは高い脳内移行性による可能性を示唆した。また

theophylline 誘発振戦は amantadine により消失するが痙攣は抑制されなかったことから、痙攣と振戦の発現機序の異なる可能性が示唆された。

V. GABA 受容体結合をめぐる薬物相互作用に関する研究

キノロン系抗菌薬と非ステロイド系消炎薬 (NSAIDs) の併用によりキノロン薬の GABA 受容体結合阻害作用が増強され、痙攣が誘発され易くなることを示してきた。今年度はキノロン薬の一つである enoxacin とアリール酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs およびその構造類似体の GABA 受容体結合をめぐる薬物相互作用を検討した。NSAIDs が enoxacin の GABA 受容体結合阻害作用を増強するには、phenylacetate の構造に疎水性の基が結合することが必要であることが示唆された。

VI. 薬物による内因性 glucocorticoid 上昇作用に関する研究

近年、マクロライド系抗菌薬および theophylline が抗炎症作用を有する可能性を示す報告がふえてきたが、その機序は明確ではない。我々は 14 員環マクロライド薬および theophylline が血清 glucocorticoid を用量依存的に上昇させることを見いだした。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 佐藤淳子, 小菅ナオ子(エヌ・エスクリニック), 村上 稔, 甲斐郁代, 藤川英津子, 堀 誠治ほか. ウシ副腎皮質初代培養細胞におけるコルチコイド産生に及ぼす温度の影響. 慈恵医大誌 1996; 111: 463-8.
- 2) 小菅ナオ子(エヌ・エスクリニック), 中道 昇. 低温が副腎皮質コルチコイド産生に及ぼす抑制的影響—ウシ副腎皮質初代培養細胞を用いた検討—. 日温気候物理医学会誌 1996; 59: 209-17.
- 3) 中道 昇, 小菅ナオ子(エヌ・エスクリニック). 発熱時の副腎皮質機能に関する研究—副腎皮質細胞における種々分泌刺激によるコルチコイド産生に対する高温の影響—. 日臨生理学会誌 1996; 26: 321-7.
- 4) 藤川英津子, 甲斐郁代, 小菅ナオ子*, 井上真砂恵* (*エヌ・エスクリニック), 中道 昇, 川村将弘. 抗アレルギー薬のウシ副腎皮質細胞におけるコルチコイド産生抑制作用. 慈恵医大誌 1996; 111: 637-44.
- 5) 藤川英津子. 細胞外 UTP によるウシ副腎皮質細胞内カルシウムイオン濃度の変動. 慈恵医大誌 1996; 111: 721-6.
- 6) 中道 昇. CH-003 第 I 相臨床試験—単回貼付試

- 験一. 臨医薬 1996; 12: 3477-95.
- 7) 中道 昇, CH-003 第 I 相臨床試験—反復貼付試験一. 臨医薬 1996; 12: 3497-534.
- 8) Tojo K, Ohno Y, Kawamura M, Sakai O. Unexplained increase in serum corticosteroid-binding globulin levels in a patient with chronic thyroiditis, pituitary adenoma and empty sella. *Endocrine J* 1996; 43: 665-70.
- 9) 中道 昇, 坪井 實(エヌ・エスクリニック), 川島 眞(東京女子医大・皮膚科), 別所俊夫(米山産婦人科病院), 水口弘司(横浜市大・産婦人科). RG83933 第 I 相臨床試験—単回貼付試験一. 臨医薬 1996; 12: 3439-54.
- 10) 中道 昇, 鈴木 伸(城西クリニック), 川島 眞(東京女子医大・皮膚科), 中野勝典(中野医院), 水口弘司(横浜市大・産婦人科). RG83933 第 I 相臨床試験—反復貼付試験一. 臨医薬 1996; 12: 3455-76.
- 11) Kuboyama K. Ecto-protein kinase in bovine adrenocortical fasciculata cells. *Jikeikai Med J* 1997; 44: 1-10.
- 12) 久保山健一, 小菅ナオ子*, 井上真砂恵*(*エヌ・エスクリニック), 近藤一郎, 西 晴久, 中道 昇ほか. ウシ副腎皮質細胞におけるヒスタミンによるコルチコイド産生には細胞外 Ca^{2+} が必須である. 慈恵医大誌 1997; 112: 287-92.

II. 総 説

- 1) 堀 誠治, 佐藤淳子. 特集 抗菌化学療法—薬剤の変更・追加を考慮するとき [具体的変化への対応] 治療中に患者の腎機能が悪化した場合. 臨と薬物治療 1996; 15: 310-3.

III. 学会発表

- 1) 堀 誠治. 薬物による痙攣とその発現機序—抗菌薬からテオフィリンまで—. 第 4 回小児臨床薬理研究会. 東京. 5 月.
- 2) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘. テオフィリン誘発痙攣の基礎的研究 第 1 報. 第 4 回小児臨床薬理研究会. 東京. 5 月.
- 3) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. Clarithromycin の間脳一下垂体—副腎皮質系に及ぼす影響. 第 44 回日本化学療法学会総会. 鹿児島. 5 月.
- 4) 大野裕治, 川村将弘. エンドゼピンおよびその代謝産物の発現ベクター作製. 第 69 回日本生化学学会年会. 札幌. 8 月.
- 5) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘. Theophylline 誘発痙攣の基礎的研究 第 1 報. 第 23 回日本小児臨床薬理学会. 東京. 9 月.
- 6) Hori S, Sato J, Kawamura M. Macrolides

increase endogenous glucocorticoid levels: A new, unexpected action of macrolides. 36th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. New Orleans. Sept.

- 7) 久保山健一, 近藤一郎, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞の Ecto-protein kinase. 第 113 回成医学会. 東京. 10 月.
- 8) 西 晴久, 久保山健一, 近藤一郎, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞にはステロイド産生促進に関連した P_2 受容体が 2 種類あるか. 第 95 回日本薬理学会関東部会. 伊勢原. 10 月.
- 9) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘. Theophylline により惹起される振戦は amantadine で消失する. 第 95 回日本薬理学会関東部会. 伊勢原. 10 月.
- 10) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. マクロライド薬は血清コルチコイドレベルを上昇させる. 第 46 回日本アレルギー学会総会. 宇都宮. 10 月.
- 11) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘. テオフィリン誘発痙攣の発現機序に関する研究—発達と痙攣誘発頻度・脳内移行性について—. 第 17 回日本臨床薬理学会. 東京. 11 月 (臨薬理 1997; 28: 479-80).
- 12) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. GABA 受容体結合におけるキノロン薬と非ステロイド薬の薬物相互作用に関する研究—非ステロイド薬からみた構造活性相関—. 第 17 回日本臨床薬理学会. 東京. 11 月 (臨薬理 1997; 28: 437-8).
- 13) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘. Roxithromycin は血中ステロイド濃度を上昇させる. 第 43 回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京. 11 月.
- 14) Sato J, Hori S, Kawamura M. Roxithromycin increases endogenous corticoid levels in mice. 5th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases. Singapore. Dec.
- 15) 小菅ナオ子*, 久保山健一, 井上真砂恵*, 中道 昇, 川村将弘(*エヌ・エスクリニック). ヒスタミンがウシ副腎皮質細胞におけるコルチコイド産生に及ぼす影響. 第 70 回日本薬理学会年会. 千葉. 3 月.
- 16) 久保山健一, 近藤一郎, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞における電位依存性カルシウム流入に関する検討. 第 70 回日本薬理学会年会. 千葉. 3 月.
- 17) 近藤一郎, 久保山健一, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞のステロイド産生調節における電位依存性カルシウムチャンネルの関与. 第 70 回日本薬理学会年会. 千葉. 3 月.
- 18) 西 晴久, 大野裕治, 川村将弘. ウシ副腎皮質に存在する 2 つのサブタイプの G タンパク共役型 P_2 受容体. 第 70 回日本薬理学会年会. 千葉. 3 月.
- 19) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘. Theophylline は血清コルチコイドレベルを上昇させる. 第 70 回日本薬理

学会年会, 千葉, 3月.

- 20) 堀 誠治, 佐藤 淳子, 川村 将弘. 2-Methylthio ATP は suramin 誘発痙攣を抑制する. 第70回日本薬理学会年会, 千葉, 3月.

IV. 著 書

- 1) 川村将弘, 第8章 ホルモンとビタミン. 著者代表: 斎藤泰一. エッセンシャル薬理学. 第2版: 東京: 医歯薬出版, 1996: 243-77.
- 2) 川村将弘, 第9章 抗炎症薬と鎮痛解熱薬および痛風治療薬. 著者代表: 斎藤泰一. エッセンシャル薬理学. 第2版: 東京: 医歯薬出版, 1996: 278-87.
- 3) 川村将弘, 第13章 血液造血管系に作用する薬物. 著者代表: 斎藤泰一. エッセンシャル薬理学. 第2版: 東京: 医歯薬出版, 1996: 345-54.

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
講師: 加藤 総夫	神経細胞ならびに神経回路の生理薬理学的性質に関する電気生理学的研究

研究概要

I. 呼吸のリズム形成およびパターン形成機序に関する系統発生学的研究

1. 呼吸パターン形成における抑制性アミノ酸作動性機構の関与

カエルの摘出脳幹一神経枝標本より漸増型発射パターンを示す舌下神経胸骨舌骨筋枝の活動, これと相反的な位相関係を示す舌下神経主枝の活動および喉頭の開口・閉鎖に関与する迷走神経喉頭枝を同時に導出した。灌流液中に適用した strychnine により, 相反位相関係は同期的となり, 漸増型発射パターンは漸減型に変化したが, 活動の周期性は存続した。以上から, 呼吸性運動性出力の相反位相関係と漸増型パターンの形成に glycine 等抑制性アミノ酸作動性機構が関与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

今年度は数種のカエル (*Rana porosa*, *Rana catesbeiana* 等) において非侵襲的方法により肺換気運動と口腔底運動の関係について検討した。その結果, 摘出脳幹標本 (昨年度報告) と同様, 種々の条件下に口腔底運動周期の整数倍周期の肺換気運動, 口腔底運動周期の連続的肺換気運動, 連続的口腔底運動, 口腔底運動を伴わず, その周期に関連しない肺換気運動, および両呼吸性運動の停止が観察された。これらの事実から, 肺換気と口腔底運動の関与する神経機構が相互に関連しつつも独立したリズム形成能を有する可能性が示唆された。

3. 呼吸性リズム活動に及ぼす低体温の影響

横隔神経および舌下神経に発現する呼吸性活動に及ぼす低体温の影響について, 麻酔下, 人工呼吸下に迷走神経を切断したゴールデンハムスターにおいて検討した。呼吸性放電頻度は食道温の低下に依存

して減少し、自発呼吸下で見られるような不整脈の出現を伴わず、より低い 17°C 付近で停止した。等炭酸ガス濃度条件下では、その間、舌下神経活動の振幅の著しい増大、吸息・呼息両相の延長、特に呼息相の著しい延長が見られた。

II. 呼吸の反射性調節に関する研究

迷走神経を介する Hering-Breuer 反射は肺伸張時に吸息を抑制する inflation reflex と肺萎縮時に吸息促進効果を発現する deflation reflex とから成り、換気を適正に維持するための反射性調節機構の一つと考えられる。Inflation reflex は slowly adapting type の肺伸張受容器を介し、その神経機構は多くの研究者によって解明されつつあるが、deflation reflex の神経機序は未だ明らかではない。今年度はこの deflation reflex の一部を形成すると考えられる新しいタイプの反射を見出し、以下の特徴を持つことを明らかにした。1) 吸息相を維持する。2) 肺伸張受容器による inflation reflex を生じる迷走神経求心路と同様に低閾値の求心路を介する。3) 機能的残気量付近の気道内圧に相当する低頻度求心性発射によってのみ活性化される。4) NMDA 受容体の遮断時のみ効果が顕現する。5) AMPA 受容体の遮断により効果が減弱する。これらの特徴から、この反射は吸息相開始初期に、反射性入力を受容する細胞が NMDA 電流を生じるに十分なだけ脱分極しておらず、肺気量が機能的残気量付近にある状態で発現する反射であると考えられた。

III. 呼吸制御神経機構の発達・形成ならびに機能構成に関する研究

1. ニワトリ胚子における後脳発生

人工脳脊髄液中に維持したニワトリ胚子脳幹-脊髄から各後脳菱形分節を代表する脳神経活動を導出し、Hamilton-Hamberger 発達段階指数第 25-30 日の間に、後脳各分節中に自発的運動性リズムパターンを形成する神経機構が発達し、分節間の緩徐なしかし強い興奮性相互結合がこの時期に完成する事実を明らかにした。

2. 成熟哺乳動物の呼吸リズム形成機構

成熟モルモットの呼吸運動とこれに及ぼす迷走神経切断および NMDA 受容体遮断薬の影響を観察した後、摘出した脳幹～小脳部を脳底動脈からの人工脳脊髄液灌流により維持し、舌下神経から呼吸性発射を導出した。その結果、成熟動物において迷走神経由来入力・橋由来入力ならびに NMDA 受容体を介した経路なしに、延髄内に吸息相を終息させる神

経機構が存在することを明らかにした。同標本よりホールセル・パッチクランプ法を用いて呼吸性ニューロンのカレント・クランプを行なった結果、運動神経に発現する呼吸リズムの整数倍の頻度を持つ興奮性および抑制性の膜電位変動および膜電流が記録された。これに基づき、呼吸リズム形成系に関するモデルを提唱した。

3. 呼吸運動形成制御神経回路の出生後発達

摘出新生ネコ延髄を脳底動脈からの人工脳脊髄液灌流により維持し、顔面、舌咽、迷走、舌下各神経の神経根から呼吸リズム性活動を導出した。各神経活動間に約 30 Hz の同期波成分を検出し、これを形成し各運動神経核に投射する神経結合が出生時までにはほぼ機能的に完成していることを示した。

4. マウス脳幹スライス標本におけるパッチクランプを用いた呼吸制御回路の同定

後脳形態発生に関与し Hox-2a, 2b 遺伝子の発現を制御する DNA 結合遺伝子 Krox-20 を不活性化したノックアウト・マウスは野性型よりも緩徐な呼吸リズムを示し、組織学的に吻側腹側橋部、特に外転神経核、三叉神経核の一部および橋網様体腹側核の著しい発達不全が認められた。野性型動物において橋から延髄にかけての腹側構造を含む脳幹スライスを作成し、顔面運動神経または後疑核から呼吸リズム様膜変動をおよび膜電流を示すニューロンをホールセル・パッチクランプにより導出し、これにおよぼす橋網様体腹側核の電気刺激の影響を検討した結果、アドレナリン作動性受容体を介した、あるいは介さない、橋から延髄呼吸リズム形成神経機構への多様な下降性制御連絡を同定した(以上 1~4 は 仏国 CNRS, アルフレッド・フサール研究所との共同研究)。

5. 孤束核プリナージック受容体と細胞内 Ca 制御系の役割

成熟哺乳動物の孤束核のスライス標本を作成し、孤束核内神経細胞の膜電流・膜電位をパッチクランプ法で導出した上で孤束刺激を行ない、プリナージック受容体を介した後シナプス電位ならびに電流について検討した。さらに同標本におけるプリナージック受容体を介した後シナプス電流および電位の同定後、イオンチャンネル内蔵型受容体 P2X 開口による細胞外から細胞内への Ca^{2+} 流入および G 蛋白共役型受容体 P2Y による細胞内 Ca ストアからの Ca^{2+} 動員が膜電流・膜電位に及ぼす影響を検討した(本研究の一部は生理学講座第 2 との共同研究として継続中)。

IV. 大脳辺縁系神経回路における神経内分泌薬理学的研究：扁桃体中心核のオキシトシン受容体発現神経細胞

扁桃体中心核を含む冠状断スライスを作成し、ホールセルおよびセル・アタッチト・モード下のパッチクランプでカレント・クランプおよびボルテージ・クランプを行ない電位依存性膜コンダクタンスを同定した。電位依存性 T 型 Ca チャネル, A 型 K チャネル, h 型非特異的 1 価カチオンチャネル, 細胞内 Ca 依存性 K チャネルなどを電気生理学的に同定した。オキシトシンは緩徐で持続性の脱分極, GABA によって膜抵抗増大を示す細胞での膜抵抗低下などを示した (ルイ=バストゥール大学・生理学研究所, 一般生理学・神経内分泌学研究室との共同研究として継続中)。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kato F, Morin-Surun M-P*, Denavit-Saubié M* (*CNRS). Coherent inspiratory oscillation of cranial nerve discharges in perfused neonatal cat brain stem in vitro. *J Physiol (Lond)* 1996; 497: 539-49.
- 2) Jacquin TD*, Borday V*, Schneider-Maunoury S**, Topilko P**, Ghilini G*, Kato F, et al. (*CNRS, **Ecole Normale Supérieure). Reorganization of pontine rhythmogenic neuronal networks in Krox-20 knock-out mice. *Neuron* 1996; 17: 747-58.
- 3) Kato F, Borday V*, Champagnat J* (*CNRS). Pontine control of medullary rhythmic neurons: a patch clamp study in ventral horizontal slice of the newborn mouse. *Neurosci Abs* 1996; 22: 723.15.
- 4) 谷口郁夫, 景山 茂, 桜井達也, 相原一夫, 横田邦信, 加藤総夫ほか. 呼吸性心拍変動解析による糖尿病性自律神経障害の評価—心拍変動係数 (CVR-R) との比較—. *自律神経* 1996; 33: 540-5.
- 5) Kimura N, Perry SF*, Remmers JE* (*Univ Calgary). Strychnine eliminates reciprocation and augmentation of respiratory bursts of the in vitro frog brainstem. *Neurosci Lett* 1997; 225: 9-12.

II. 総説

- 1) 木村直史. 呼吸興奮薬. *Clin Neurosci* 1996; 14: 1342-3.

III. 学会発表

- 1) 木村直史, 川崎 洋 (動医協中央病院), Remmers JE (Univ Calgary). カエル摘出脳幹標本の肺呼吸性活動と口腔呼吸性活動の関係. 第 73 回日本生理学会大

会. 福井. 4月.

- 2) Kato F. Coherent inspiratory oscillation of cranial nerve discharges in the brainstem. 国際シンポジウム The Modulation of Respiratory Control—Effects of maturation, hypoxia, temperature and anaesthesia. Paris, Mar.
- 3) 加藤総夫, Freund-Mercier M-J (Univ Louis Pasteur). ラット扁桃体中心核ニューロンに及ぼすオキシトシンの作用—スライス・パッチ法による検討. 第 70 回日本薬理学会年会. 千葉. 3月.
- 4) 加藤総夫, Borday V*, Champagnat J* (*CNRS). 橋腹側から延髄腹側呼吸リズム形成機構への下降性制御. 第 74 回日本生理学会大会シンポジウム. 浜松. 3月.
- 5) 木村直史. ゴールデンハムスターの呼吸性リズム活動に及ぼす低体温の影響. 第 74 回日本生理学会大会. 浜松. 3月.

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
助教授：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 諭	人体病理学：特に造血管・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) 種々の腎疾患の腎障害の進展様式に注目して検討を行った。尿細管間質病変は腎不全への進展に関係するが，その原因としての Atubular glomeruli が非糸球体疾患では主たる病変である。遺伝性腎炎の進展では組織異常に起因する病態と共に泡沫細胞浸潤や尿管炎が見られ，二次的な免疫的機序により腎炎の進展が起これらと思われる。

長期生着移植腎の生検から見た主たる変化は慢性拒絶反応，再発性 IgA 腎症及びシクロスポリン腎症であった。これらが単独ではなく混在する事が多く，それとともに予後も悪い。

II. 泌尿生殖器に関する研究

1) 前立腺癌の研究：前立腺部尿管周囲に発生する予後の悪い腺癌で，過去 20 年間の間に集積された症例を分析した。大部分に estrogen receptor 陽性反応がみられ，前立腺尿管上皮との形質表現が一致した。形態学的には核異型度が高く，mitosis の頻度も高い。血中 PAP, PAS は低値か，又は正常範囲内であった。平均年齢は 72 才前後であった。免疫染色によっても PAP, PAS は陰性，又は弱陽性であった。導管型前立腺癌として独立分類されるべき疾患群と考えられた。

2) 3 例の腎平滑筋肉腫を経験した。腎平滑筋肉腫は大きな腫瘍を形成し，部位により分化度が異なる，予後不良である。

3) 小児や若年成人腎癌は比較的まれである。29 歳までの若年者腎癌 15 例，80 歳以上の高齢者腎癌 27 例を臨床病理学的に比較検討した。また免疫組織化学的に細胞増殖因子として PCNA と MIB-1 およびフローサイトメトリーによる DNA ploidy パターンの解析を加え両者の特徴を考察した。

若年者腎癌は予後良好であるが，異型度が低く，pT3 以上が少なく，リンパ節や臓器転移例が少ないためと思われる。

4) 腎細胞癌，子宮筋腫，肺癌などの遺伝子異常の検索が進行中である。

5) 腎オンコサイトーマについて 13 例の自験例をもとに臨床病理学的特徴と類似腫瘍，とくに嫌色素細胞性腎癌との鑑別について検討した。本学関連の 50 例あまりに関して臨床病理学的特徴を明らかにした。予後は比較的良好であるが，肉腫様成分を伴うときは全く不良である。

6) 胎盤および絨毛性疾患：自然流産と胞状奇胎における染色体とフローサイトメトリーによる DNA ploidy (特に 4 倍体症例) の検索とその組織像との関連性について検索した。初期自然流産では約 50% の症例で染色体異常がみられ，trisomy と triploidy が高頻度であった。しかし部分奇胎以外では染色体異常と組織像に明らかな関連性は認めなかった。4 倍体全奇胎はしばしば侵入奇胎を合併するがその頻度は 2 倍体全奇胎と有意差はなかった。

7) 卵巣粘液性腫瘍の組織発生について，奇形腫合併例，ブレンナー腫瘍合併例を抽出し，臨床病理学的，組織学的，粘液組織化学的に検討した。粘液性腫瘍の組織発生において奇形腫あるいはブレンナー腫瘍が占める役割は低いが，奇形腫では特に若年者例で，ブレンナー腫瘍では特に高齢者例で，これら由来の粘液性腫瘍が存在する可能性がある。

8) 稀な乳腺腫瘍である、上皮成分の増生の目立つ腺筋上皮腫の一例を報告した。

9) 乳癌・卵巣癌関連遺伝子 BRCA2 の遺伝的変異に関して、卵巣癌症例 130 例を用いて解析を行った。4 例の germline mutation と 2 例の somatic mutation を発見した。4 例中 2 例の germline mutation は、すでに publish されたものと同様のものではあった。BRCA2 遺伝子の突然変異は、sporadic ovarian cancer では稀であると考えられた。また germline mutation によって規定される hereditary ovarian cancer の頻度は、genetic counseling などの手法から導き出される hereditary ovarian cancer の頻度よりも多い、つまり家族歴等から導き出されない hereditary ovarian cancer が存在すると考えられた。

III. 骨・軟部腫瘍に関する研究

1) 低悪性血管性腫瘍：低悪性群について臨床病理学的に検索した。その多くは血管内皮腫と呼ばれ組織像は多彩であり、生物学的態度も症例により異なる。一部の症例は先天性でまた反応性血管内皮増生の症例も含まれている可能性が高い。

2) 骨軟部腫瘍の形態学的検討：血管系腫瘍のうち、血管周皮腫を中心に組織学的・電顕的観察及び免疫組織化学的検討を行なった。今回の電顕観察から、血管周皮腫領域の細胞で軟骨細胞様の分化が観察された。

また、滑膜肉腫を用いて、分化像の違いと免疫組織化学的形質発現の相違を検討した。

IV. 消化管に関する研究

1) 胃；(1) 胃悪性リンパ腫の悪性度の評価には MIB-index と DNA ploidy pattern の相補的な解析が重要であると考えられた。(2) sm 胃癌を、粘膜内および sm 浸潤部に分け組織型、浸潤様式、粘液の形質発現について検索した。粘膜内分化型腺癌で 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血行性転移が多くみられ、これらの粘膜内での粘液形質は全て腸型であった。(3) 噴門部癌の病理学的特徴について検索した。他領域の胃癌と比較して表面隆起型の病変、粘膜内分化型腺癌、胃型粘液形質を有するものが多くみられた。(4) 早期胃癌の内視鏡的治療の適応の限界について sm 癌を用いて検討し、癌の垂直方向浸潤 500 μ m までなら内視鏡治療が可能であることを証明。

2) 大腸；(1) 肝転移、リンパ節転移を来した大腸 sm 癌を用い、転移を来しやすい sm 癌の肉眼的、

組織学的特徴について明らかにした。表面型由来の NPG 型病変が多く、sm2,3 の浸潤度を示し、sm 浸潤度診断を正確に行うことが重要と考えられた。組織学的には浸潤部 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。(2) 大腸 sm 癌を PG, NPG 型に分類し PCNA 染色によりその増殖細胞について検討した。NPG は、小さい内から増殖細胞数が多く、粘膜全層性に分布する傾向があり sm に浸潤しやすい病変と考えられた。

V. 肝臓に関する研究

1) 慢性肝炎(C型)過程における肝の三次元的構造変化を画像解析によって経時的に追跡した。その結果、改築前期一中期一後期へと進展すると共に、小葉構造は歪み解体して実質は単性格を失い、さらに残存実質も新たに発現してきた再生結節によって置換されていく、このような改築過程が明らかとなった。

2) 肝内胆汁路障害の肝基本構造に及ぼす影響：これまで慢性肝炎から肝硬変に至る道筋を追求し piecemeal necrosis を伴う持続性炎が門脈実質流入フロントの破壊や門脈細枝の発達を促しつつ徐々に再生結節に置換していくという門脈系の動向に依存した改築の進行を観察してきた。然し観察例の殆どで毛細胆管から細胆管に連続する胆汁路の断裂や小嚢胞化を少なからず見出した。

3) 自己免疫性肝炎における C 型肝炎合併例および非合併例の組織学的検討。炎症の活動度、staging、炎症拡大における特徴について両者を比較したところ、合併例で炎症の活動度が高く、周囲拡大型を示し、非合併例で stage の進展度が強く、炎症拡大は限局型を示していた。両者の組織像に質的差異のあることが示唆された。

VI. 循環器系病理に関する研究

1) 肥大型心：肥大型心における心筋細胞 DNA 合成能を高血圧症・肥大型心筋症においてフローサイトメトリーによって比較検討した。その結果、高血圧心・心筋症心において正常心と比して S 期の減少が認められ、G₂M 期の減少は高血圧心と比して心筋症心において顕著であった。高血圧心・心筋症心における肥大過程の違いが G₂M 期の減少の差に反映している可能性が示唆された。

2) 癌を含め腫瘍に於いて、血管新生なくして腫瘍の進展、増大は認められない。本研究では、高い血管新生度を示すことが知られている膀胱癌に着目して、実験モデルとして BBN 誘発ラット膀胱癌を

作成し三次元電顕免疫組織化学的に検討した。本研究では、近年同定された極めて強い血管内皮細胞増生作用を示す Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) に着目して検討した。ラット膀胱の移行上皮癌細胞において VEGF の発現を電顕免疫組織化学的に初めて確認することができた。さらに、VEGF 陽性癌細胞の近傍に分布する新生毛細血管では、毛細血管内皮細胞に VEGF の分布が認められたが、周細胞では VEGF の分布は認められなかった。また、血管内皮細胞・周細胞質突起相互陥入 (EPI) が認められる新生毛細血管では、血管内皮細胞に VEGF の分布が認められなかった。これらのことから、VEGF の pathway には EPI は関与していないことが考えられた。

VII. 呼吸器に関する研究

1) 肺：間質性肺病変におけるサイトカインの研究：PDGF およびそのレセプターが、間質性病変でどの様に発現しているかを免疫組織化学的に検討した。気管支・肺胞上皮、線維芽細胞、内皮細胞等に発現が見られたが、その解釈は今後の課題として残された。

VIII. 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（癌研実験病理部との共同研究）：遺伝性腎癌ラットの腫瘍形成には系統差があることを前癌病変のカウントによって証明し、生後4週目に N-Ethyl-N-nitrosourea を腹腔内投与する事でその差が増幅され、早期に検出できることを報告した。

2) 化学発癌ラットに関する研究：N-ethyl-N-hydroxyethyl-nitrosamine の経口投与により腎癌および肝癌を発生させ、DNA を抽出し、VHL 遺伝子、TSC2 遺伝子、Ha-ras 遺伝子および p53 遺伝子について検索を開始した。現在まで mutation は検出されていない。

3) B7 遺伝子導入腫瘍細胞の遺伝子、蛋白発現の安定性および形態変化：人体に用いる腫瘍ワクチンは安全性が大前提であるが、現時点では遺伝子導入が腫瘍細胞に及ぼす影響についてはほとんど調べられていない。そこでヒト胃癌細胞株 (STKM) に B7-1 を遺伝子導入し遺伝子導入後の細胞形態変化及び導入遺伝子の細胞内での変化を追跡するとともに、発現した B7-1 蛋白の細胞内での分布様式とその安定性について検討した。また腫瘍ワクチン治療の動物実験モデル作成として SCID mouse を用いた *in vivo* でのワクチン効果判定に寄与する実験方法を

検討した。

IX. その他

1) 日本病理剖検輯報：1974-1993 年までの 20 年間の 689,000 症例の病理剖検電算化データの分析を行った。悪性腫瘍では胃癌にかわり肺癌が第 1 位を占めるようになり、以下肝、骨髓（白血病）、膵、食道、リンパ節、前立腺、大腸、胆道、脳の順に多い。感染症、とくに真菌症や DIC の増加も顕著である。

研究業績

I. 原著論文

1. 腎炎に関する研究

- 1) 秋山祐子(女子医大), 山口 裕. Atubular glomeruli と尿管間質病変. Anual Review 腎臓 1997: 79-83.
- 2) 山口 裕, Mihatsch M.J (Basel Univ.). 移植後膜性腎症. 腎と透析 1996; 41(3): 347-52.
- 3) 山口 裕, Mihatsch M.J (Basel Univ.). 血管性拒絶反応の腎動脈樹における heterogeneity. 今日の移植 1996; 9(5): 469-72.
- 4) 山口 裕. 蛋白尿と腎実腎障害. 腎と透析 1997; 42(1): 65-9.
- 5) Shishikura Y, Suzuki M. Clinico-pathologic study of 97 cases of small renal cell carcinomas using DNA flow cytometric analyses. Pathol Int 1996; 46: 947-52.
- 6) Joh K, Kanetsuna Y, Ishikawa Y, Aizawa S, Naito I*, Sado Y*, (*Shigei Med Res Institute). Diffuse mesangial sclerosis associated with Kawasaki disease: an analysis of α chains ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) of human type, collagen in the renal basement membrane. Virchows Archiv 1997; 430: 489-94.
- 7) Mochizuki H, Joh K, Kawame A, Nozaki H, Ohashi T, et al. Mitochondrial encephalomyopathies preceded by de-Toni-Debre-Fanconi syndrome of focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 1996; 46: 347-52.
- 8) Shibasaki T, Matsumoto H, Watabe K, Joh K, Nakano H, et al. A case of renal amyloidosis associated with hepatic adenoma: The pathogenic role of tumour necrosis factor- α . Nephron 1997; 75: 350-3.
- 9) Takazoe K, Shimada T, Kawamura T, Kitajima T, Joh K, Kimura Y, et al. Possible mechanism of progressive renal failure in Crow-Fukase Syndrome. Clin Nephrol 1997; 47: 66-7.

- 10) Aizawa S, Chigusa M, Ohno Y, Suzuki M. Chromophobe cell renal carcinoma with sarcomatoid component. *J Urol Pathol* 1997; 6: 51-9.
2. 泌尿生殖器に関する研究
- 1) 池本 庸, 河野南雄, 大石幸彦, 町田豊平, 古里征国. 新しい前立腺凍結療法 (Partial Cryoprostectomy) の臨床的, 病理学的検討. *慈恵医大誌* 1996; 111(4): 469-74.
- 2) Kobayashi H*, Urashima M*, Hoshi Y*, Uchiyama H*, Maekawa K*, Furusato M, (*Toritu kitaryouiku iryou center). Testicular morphological changes in children with acute lymphoblastic leukemia following chemotherapy. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 640-3.
- 3) 山本真也*, 秋山昭人*, 伊藤貴章*, 三木 誠*, 古里征国, (*東医大). 膀胱腫瘍におけるイメージサイトメトリーによる核内 DNA 量測定. *日泌尿会誌* 1996; 87(8): 1026-31.
- 4) Nomura K, Aizawa S. Clinicopathologic and mucin histochemical analyses of 90 cases of ovarian mucinous borderline tumors of intestinal and müllerian types. *Pathol Int* 1996; 46: 575-80.
- 5) Nomura K, Fukunaga M, Uchida K, Aizawa S. Adenomyoepithelioma of the breast with exaggerated proliferation of epithelial cells: Report of a case. *Pathol Int* 1996; 46: 1011-4.
- 6) Fukunaga M, Endo Y. Pelvic bone involvement in low-grade endometrial stromal sarcoma with ovarian sex cord-like differentiation. *Histopathology* 1996; 29: 391-3.
- 7) Fukunaga M, Endo Y, Ishikawa E, Ushigome S. Mixed tumour of the vagina. *Histopathology* 1996; 28: 457-61.
- 8) Fukunaga M, Nomura K, Endo Y, Ushigome S, Aizawa S. Carcinosarcoma of the uterus with extensive neuroectodermal differentiation. *Histopathology* 1996; 29: 565-70.
- 9) Fukunaga M, Nomura K, Ushigome S. Chorionicarcoma in situ at a first trimester. Report of two cases indicating an origin of trophoblast of a stem villus. *Virchows Arch* 1996; 429: 185-8.
- 10) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Clinicopathologic study of tetraploid hydropic villous tissues. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 569-72.
- 11) Takahashi H, Chiu HC*, Bandera CA*, Behbakht K*, Liu PC*, Couch FJ*, et al, (*Univ. of Penn.) Mutations of the BRCA2 gene in ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1996; 56: 2738-41.
- 12) Boyd J (Univ. of Penn.), Takahashi H, Waggoner SE (Univ. of Chicago), Jones LA (Univ. of Texas, M.D. Anderson Cancer Center), et al. Molecular genetic analysis of clear cell carcinoma of the vagina and cervix associated and unassociated with diethylstilbestrol exposure in utero. *Cancer* 1996; 77: 507-13.
- 13) Terakawa N (Tottori Univ), Sakamoto A (Univ of Tokyo), Furusato M, the Endometrial Hyperplasia Study Group, et al. The Behavior of Endometrial Hyperplasia: A Prospective Study. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23(3): 223-30.
3. 骨・軟部腫瘍に関する研究
- 1) Fukunaga M, Naganuma H (Sendai City Hospital), Ushigome S, Endo Y, Ishikawa E. Malignant solitary fibrous tumour of the peritoneum. *Histopathology* 1996; 28: 463-6.
- 2) Fukunaga M, Ushigome S, Ishikawa E. Kaposiform haemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt syndrome. *Histopathology* 1996; 28: 281-4.
- 3) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Atypical leiomyomatous features in myofibroblast. *Histopathology* 1996; 29: 592-3.
- 4) Fukunaga M, Endo Y, Masui F, Yoshikawa T, Ishikawa E, Ushigome S. Retiform haemangioendothelioma. *Virchows Arch* 1996; 428: 301-4.
- 5) Fukunaga M, Ushigome S, Fukunaga N. Low grade fibromyxoid sarcoma. *Virchows Arch* 1996; 429: 301-3.
- 6) Fukunaga M, Endo Y, Takaki K, Ishikawa E, Ushigome S. Postmenopausal intra-abdominal desmoplastic small cell tumour. *Pathol Int* 1996; 46: 281-5.
4. 消化管に関する研究
- 1) 樫村弘隆, 池上雅博. 粘膜内, 粘膜下組織型の比較および粘液形質の検討からみた sm 胃癌の臨床病理学的特徴について. *日消外会誌* 1997; 30(1): 20-8.
- 2) 藤崎順子, 池上雅博, 新井弥生, 太田優子, 日野昌力, 荒川広志. 早期胃癌粘膜切除の適応拡大の限界病理の立場から. *胃と腸* 1996; 31(9): 1091-100.
- 3) 小川 市, 池上雅博, 下田忠和(国立がんセンター). 大腸 sm 癌における増殖細胞の免疫組織学検討. *日本大腸肛門病学会誌* 1996; 49(7): 541-9.
- 4) 池上雅博, 野尻卓也, 鈴木俊雅, 一之瀬方紀子, 佐藤泰弘, 足利 建. 大腸 sm 癌の病理—とくに PG 型癌, APG 型癌と癌組織型との関係—. *消化器内視鏡* 1996; 8(7): 953-61.

5) Kishi T, Sasaki H*, Akiyama N*, Ishizuka T*, Sakamoto H*, Aizawa S, et al. (*National Cancer Center). Molecular cloning of human GRB-7 co-amplified with CAB1 and ERBB-2 in primary gastric cancer. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; 232: 5-9.

5. 肝臓に関する研究

1) 酒田昭彦, 高崎 健, 武田淳史, 牛込新一郎. 再生結節筋形成期における慢性肝炎の三次元的構造特性一肝改築へのヒント. *病理と臨* 1996; 14(9): 1189-98.

2) Cui S, Hano H, Sakata A, Harada T, Liu T, Takai S, et al. Enhanced CD34 expression of sinusoid-like vascular endothelial cells in hepatocellular carcinoma. *Pathol Int* 1996; 46: 751-6.

3) 伊坪真理子, 戸田剛太郎, 羽野 寛. 肝細胞癌におけるP糖蛋白発現とP53の関与一免疫組織化学的検討一. *肝臓* 1996; 37: 350-1.

6. その他

1) Aizawa S, Fukushima T (the information Management Committee of the Japanese Society of Pathology). A statistical analysis of computerized pathologic autopsy data in Japan from 1974 through 1993. *Pathol Int* 1997; 47: 126-46.

2) 斑目 旬, 鈴木正章, 赤坂雄一郎, 黒田 旬, 金子立, 築田周一ほか. 嫌色素細胞性腎癌の1例. *泌尿* 1997; 10(2): 149-52.

3) 中田裕信, 高野浩邦, 田中忠夫, 古里征国. 卵巣原発の腺肉腫の一例. *産と婦* 1997; 3(103): 391-5.

4) 篠崎 登, 内田 賢, 武上 浩, 須田健夫, 福永真治, 野村浩一ほか. 穿刺吸引細胞診で示唆された乳腺アポクリン癌の一例. *日臨外会誌* 1996; 57(4): 844-9.

5) 中野聡子, 藤田哲二, 小林 進, 伊坪喜八郎, 杉坂宏明, 池上雅博. 回腸に穿通したS状結腸重複例の1例. *臨外* 1996; 57(8): 1988-91.

6) Yatani R (Mie Univ.), Furusato M, Sakamoto A (Tokyo Univ), Harada M (Kanagawa Cancer Center). Editorial Comments Regarding the American Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology recommendations for the reporting of resected prostate carcinomas. *Pathol Int* 1997; 47: 272-274.

7) 木村 薫, 田中文彦, 加藤慎一, 鳥居 明, 羽野 寛, 牛込新一郎. AFPおよびCEA産生胆嚢癌の一例. *慈恵医大誌* 1996; 111: 517-23.

8) 稲葉 裕(順天堂大), 黒沢美智子, 橋本 功, 橋本修二(東大), 藍沢茂雄, 箕輪真澄(公衆衛生院)ほか. 表皮水疱症および汎発性膿疱性乾癬の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患希少難治性皮膚疾患調査研究班平

成7年度研究報告書.

9) 藍沢茂雄, 川村 孝(名大). 剖検輯報にみる腎炎と悪性腫瘍. 厚生省特定疾患特定疾患に関する疫学研究班平成8年度研究業績集 1997: 87-9.

10) 松本美富士*, 坂野章吾*, 藍沢茂雄, 玉腰暁子*, 大野良之* (*名大). 日本病理剖検輯報による多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する悪性新生物の経年的変化の検討. 厚生省特定疾患特定疾患に関する疫学研究班平成7年度研究業績集 1997: 90-4.

11) 藍沢茂雄, 三杉和章(横浜市大), 海老原善郎(東工大), 河上牧夫, 松崎 理(千葉がんセ), 鈴木正章ほか. 早期腎癌の診断と特徴に関する臨床病理学的研究. (財)車両競技公益資金記念財団平成7年度がん・心臓病の基礎的研究事業報告書 1996: 13-25.

12) 細谷竜男, 五味秀穂, 原田 徹. Clinical Pathological Conference 腹部膨満感, 発熱, 左前腕よりの出血を主訴とする48才女性例. *臨床成人病* 1996; 26(3): 369-86.

13) 藍沢茂雄. 日本病理剖検輯報について. 稲葉 裕, 大野良之編. 難病の記述疫学一既存資料を中心に一. 厚生省特定疾患調査研究事業一特定疾患に関する疫学研究班. 1997; 234-9.

II. 総 説

1) 古里征国. 前立腺腺腔内 crystalloid. *病理と臨床* (増刊号) 1997; 15: 333.

2) 福永真治. 血管性腫瘍. *病理と臨床* 1996; 14: 1033-40.

3) 藍沢茂雄, 鈴木正章, 千種美好. 腫瘍性腎病変の病理. *画像診断* 1996; 16(11): 1205-11.

4) 藍沢茂雄, 菊地 泰, 二階堂孝. 腎病変と結節性硬化症. *病理と臨床* 1997; 15: 112-7.

5) 城 謙輔. 疾患概念 Fibrillary 腎炎と immunotactoid 腎症. *カレントセラピー* 1997; 15: 26-33.

6) 牛込新一郎, 宮沢善夫, 増井文昭. 関節変性疾患の病理. *臨床画像* 1997; 13: 15-22.

7) 牛込新一郎. 末梢性未熟神経外胚葉腫瘍. *病理学キーワード* 1997; 病理と臨床 15 (臨増): 383.

8) 池上雅博, 劉 鉄成, 斎藤彰一(早胃検), 鈴木俊雅, 佐藤泰弘, 一之瀬方紀子. 大腸sm癌からみた大腸癌の自然史. *胃と腸* 1996; 31(13): 1617-25.

9) 藍沢茂雄, 鈴木正章, 大野芳正. 腎オンコサイトーマとその周辺. *泌尿器外科* 1997; 10(臨増): 195-8.

10) 樋野興夫(癌研), 菊地 泰. 特集 小児疾患研究におけるモデル動物腎癌(Eker ラット). *小児外科* 1997; 29: 188-93.

11) 牛込新一郎, 原田 徹, 吉川卓志. 細胞診一癌診療における寄与と問題点 運動器一骨腫瘍病変を主体

に。癌の臨床 1996 ; 42 (9) : 1060-7.

- 12) 牛込新一郎。悪性リンパ腫，癌肉腫などについて解説。細胞診用語解説集。東京：医学書院，1996：4. 31.

III. 学会発表

- 1) Mangold K.A*, Crosby J.H*, Chandler F*.W, Furusato M, Takahasi H, Allsbrook W.C.JR* (*Med. Col. Georgia). Touch imprints of prostate tissue on acetate strips: A novel method for obtaining epithelial cells for molecular analysis. 86th United States and Canadian Academy of Pathology. Orland. March. 1997.
- 2) Sakata A, Takeda A, Takasaki S, Kawakami M. Three-D Image analysis of the hepatic restructuring process in chronic active hepatitis. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology. Sendai. October-November. [10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology. 1996 ; 43]
- 3) 酒田昭彦, 宮沢善夫, 武田淳史, 竹内行浩, 鎌田芳夫. 先天性眼瞼腫瘍 Phakomatous Choristoma の経験. 第 85 回日本病理学会総会, 東京, 4 月. [日病理会誌 1996 ; 85 : 183]
- 4) 崔 順今, 羽野 寛, 原田 徹, 酒田昭彦, 牛込新一郎. 各種肝疾患における類洞壁の α -smooth muscle actin (α -SMA) と Vimentin (VM) の発現の変化に関する研究. 第 85 回日本病理学会総会, 東京, 4 月. [日病理会誌 1996 ; 85 : 258]
- 5) Kawakami M, Toyoda C, Sakata A, Suzuki M, Ikegami M, Harada T, et al. Quantitative estimation of the actomyosin in myocardium. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology. Sendai. October-November. [10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology. 1996 ; 83]
- 6) Yamaguchi Y, Tanabe K*, Kawaguchi H*, Ito K*, Toma S*, Ota K*, (*Tokyo Women's college). Histopathology of renal allografts surviving more than five years after transplantation in cyclosporin era. XXI International Congress of the International Academy of Pathology. Budapest. 1996. Oct.
- 7) 山口 裕. (ワークショップ) 腎生検による病理組織情報に関する量と質の問題点. 第 26 回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜. 11 月.
- 8) 野村浩一, 藍沢茂雄. 奇形腫あるいはブレンナー腫瘍を合併した卵巣粘液性腫瘍の検討. 第 85 回日本病理学会総会, 東京, 4 月.
- 9) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Is there a correlation between histology and karyotype in early spontaneous abortion?. 第 85 回日本病理学会総会. 東京. 4 月.
- 10) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Flow cytometric and clinicopathologic study of 197 hydatidiform moles with special reference to the significance of cytometric aneuploidy. 85th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Washington DC. March. [Mod Pathol 1996 ; 9 : 90A]
- 11) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Clinicopathologic study of DNA tetraploid hydropic placentas. 85th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Washington, D.C. March. [Mod Pathol 1996 ; 9 : 90A]
- 12) Fukunaga M, Endo Y, Ishikawa E, Ushigome S. Atypical polypoid adenomyomas of the uterus. XXI. International Congress of the International Academy of Pathology. Budapest. october.
- 13) Fukunaga M, Shishikura Y, Ishikawa E, Endo Y, Ushigome S. Endomuscular papillary angioendothelioma (Dabska Tumour)-like tumor associated with lymphoedema. 第 29 回日本整形外科学会. 札幌. 7 月. [日整会誌 1996 ; 70 : S1079]
- 14) 福永真治. (ワークショップ) 妊娠中または産褥期に診断された絨毛癌. 第 14 回絨毛性疾患研究会, 東京. 11 月.
- 15) Fukunaga M, Katoh H, Joh K, Furusato M, Aizawa S. Endometrial low grade stromal sarcoma with ovarian sex cord like differentiation. 第 25 回婦人科病理コルポスコピー学会. 札幌. 7 月. [日婦病理コルポスコピー会誌 1996 ; 14(1) : 51]
- 16) 加藤弘之, 山口 裕, 鈴木正章, 千葉 諭, 猪股 出, 藍沢茂雄. 腎肉腫 (平滑筋肉腫) の 3 例. 第 85 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 1996 ; 85 : 234]
- 17) 加藤弘之, 野村浩一, 高木敬三, 井出尚一, 武藤直子, 本間隆志ほか. 診断困難な鼻腔原発悪性腫瘍の 1 例. 第 80 回成医会第三支部例会. 東京. 11 月. [慈恵医大誌 1997 ; 112 : 315]
- 18) 伊東慶悟, 鈴木正章, 藍沢茂雄, 河上牧夫, 海老原善郎 (東医大). 若年者と高齢者の腎癌の臨床病理学的研究. 第 85 回日本病理学会総会. 東京, 4 月. [日病理会誌 1996 ; 85 : 230]
- 19) 古里征国. (特別講演) 臨床診断上で問題となる泌尿器系悪性腫瘍. 第 91 回静岡県泌尿器科医会. 静岡. 2 月.
- 20) 金網友木子, 城 謙輔, 石川悦久, 松山典正, 藍沢茂雄. SLE 腎生検症例の性差についての検討. 第 39

- 回日本腎臓学会。倉敷。6月。
- 21) 千種美好, 齊藤三郎, 渡辺美智子, 藍沢茂雄, 田中寿子。IL-2 および B7 遺伝子導入の腫瘍細胞形態に及ぼす影響。第 85 回日本病理学会総会。東京。4月。[日病理学会誌 1996; 85: 278]
- 22) 二村浩史, 池上雅博, 高山澄夫, 青木照明。胃内分泌細胞癌と古典的カルチノイドの ki-67 陽性率および p53 蛋白発現による臨床病理学的検討。第 82 回日本消化器病学会総会。神戸。4月。
- 23) 池上雅博, 野尻卓也, 鈴木俊雅, 一之瀬方紀子, 佐藤泰弘。表面型由来陥凹型大腸癌の病理学的検討。第 45 回大腸癌研究会。東京。7月。
- 24) 二村浩史, 高山澄夫, 堤純, 青木照明, 藤崎順子, 池上雅博。H₂ ブロッカー長期投与と難治性消化性潰瘍における随伴性胃炎と癌発生について。第 15 回胃腸調節因子研究会。東京。10月。
- 25) 藍沢茂雄, 松嶋理(千葉がんセ), 河上牧夫, 海老原善郎(東京医大), 三杉和章(横浜市大), 鈴木正章ほか。早期腎癌の診断と特徴に関する臨床病理学的研究(第 2 報)。第 85 回日本病理学会総会。東京。4月。[日病理学会誌 1996; 85(1): 230.]
- 26) 藍沢茂雄, 鈴木正章, 宍倉有里, 河上牧夫, 松嶋理(千葉がんセ), 三杉和章(横浜市大) ほか。小型腎癌 209 手術例の臨床病理学的検討。車両財団平成 7 年度第 2 回班会議。東京。
- 27) 鈴木正章, 宍倉有里, 菊地泰, 藍沢茂雄。腎癌手術例 27 腎の全割による組織学的検討。車両財団平成 7 年度第 2 回班会議。東京。
- 28) 伊東慶悟, 宍倉有里, 菊池泰, 鷹橋浩幸, 加藤弘之, 鈴木正章ほか。小型腎癌の臨床病理学的検討。第 113 回成医会総会。東京。10月。[慈恵医大誌 1996; 111(6): 776.]
- 29) 河上牧夫, 鈴木正章, 池上雅博, 原田徹, 伊東慶悟, 金網友木子ほか。甲状腺の増殖局面と MAP キナーゼ。第 113 回成医会総会。東京。10月。
- 30) Suzuki M, Chigusa M, Shishikura Y, Kikuchi Y, Aizawa S. Histochemical study on chromophobe cell renal carcinoma. General Meeting of International Academy of Pathology. Budapest. Oct. [Pathol Int 1996; 46(1): 733.]
- 31) Kikuchi Y, Mitani H*, Aizawa S, Hino O*, (*Cancer Institute). Strain difference of preneoplastic renal lesions in the Eker rat model. XV International Congress of the International Academy. Budapest. Oct. [Pathol Int 1996; 46(1): 694.]
- 32) 原田徹, 二階堂孝, 羽野寛, 牛込新一郎, 吉川卓志, 下田忠和(国立がんセ)。血管周皮腫の免疫組織化学的検討。第 85 回日本病理学会総会。東京。4月。[日病理学会誌 1996; 85(1): 179.]
- 33) 羽野寛, 崔順今, 原田徹, 千葉諭, 高崎健ほか。自己免疫性肝炎における C 型肝炎ウイルス抗体陰性例および陽性例の組織病理学教室学的検討。第 113 回成医会総会。東京。10月。[慈恵医大誌 1996; 111: 771-2.]
- 34) 藍沢茂雄, 鈴木正章, 大野芳正(東京医大)。(教育講演)腎オンコサイトームとその周辺。第 61 回日本泌尿器科学会東部総会。東京。月。[第 61 回日本泌尿器科学会東部総会記録集。]
- 35) Aizawa S. (Slide Seminar on Kidney tumors) Juxtaglomerular cell tumor. Int. Academy of Pathol. Budapest. October.
- 36) Aizawa S. (Workshop) Precursor lesions and grading on renal cell carcinoma. International Workshop on Diagnosis and Prognosis of Renal Cell Carcinoma. Roch Minnesota.
- 37) Joh K, Kanetsuna Y, Aizawa S. An experimental rat model of allergic tubulointerstitial nephritis by planting cationized ovalbumin on the tubular basement membrane. United States and Canadian Academy of Pathology. Orlando. March. [Abstract book: 178A.]
- 38) 城謙輔, 金網友木子, 石川悦久, 松山典正, 藍沢茂雄。陽性荷電化卵白アルブミンを用いた尿管管間質性腎炎の誘導。第 85 回日本病理学会総会。東京。4月。[日病理学会誌 1996; 85: 233]
- 39) 千葉諭, 加藤弘之, 山口裕, 石川智久, 羽野寛。ポルフィリン症肝の病理組織学的研究。第 85 回日本病理学会総会。東京。4月。[日病理学会誌 1996; 85: 260]
- 40) 遠藤泰彦, 福永真治, 牛込新一郎。Osteoclast-like giant cell の出現をみる悪性腫瘍の臨床病理学的検討。第 85 回日本病理学会総会。東京。4月。[日病理学会誌 1996; 85: 284]
- 41) 遠藤泰彦, 池上雅博, 池田奈麻子, 春間節子, 塩森由季子, 牛込新一郎ほか。正常大卵巣癌症候群における胸腹水細胞診に関する検討。第 35 回日本臨床細胞学会。三重。11月。[日臨床細胞学会誌 1996; 35(2): 469.]
- 42) 牛込新一郎。骨軟部・中枢神経の細胞診。第 21 回日本臨床細胞学会細胞診研究会。東京。8月。
- 43) 牛込新一郎。(特別講演)悪性線維性組織球腫の病理学的検討—独立した組織型に関する考察—。第 113 回成医会総会。東京。10月。
- 44) Ushigome S. Slide Seminar on bone tumors-Malignant Transformation of fibrous dysplasia. 21th International Congress of the International Academy of Pathology. Budapest. October.
- 45) 牛込新一郎。(特別講演)病理像と画像との関連—骨病変を中心に—。骨軟部放射線研究会。横浜。1月。

- 46) 山口 裕, 秋岡祐子*, 堀田 茂*, 長田道夫*(東女医大). Atubular glomeruli ボーマン囊上皮の組織化学的検討. 第39回日本腎臓学会学術総会. 倉敷. [日腎会誌 1996; 38: 98]
- 47) Yamaguchi Y, Onituka S*, Horita S*, Tanabe K*, Yagisawa T*, Kawaguchi H*, et al. (*Tokyo Women's College). Expression and distribution of thrombomodulin on endothelial cells in kidney transplants with acute vascular rejection. Transplantation Proceedings 1997; 29: 164-6.
- 48) 宮沢義夫, 竹内行浩, 酒田昭彦, 池上雅博, 福永真治, 牛込新一郎ほか. 絨毛癌への分化を示した胃癌の1手術例. 第85回日本病理学会総会. 東京. 4月. [日病理会誌 1996; 85: 298]

IV. 著 書

- 1) 古里征国. 尿管・膀胱・尿道. 町並陸生, 秦 順一編. 標準病理学: 東京: 医学書院, 1997: 515-23.
- 2) 福永真治. Ossifying fibromyxoid tumor of soft parts, angiomatoid fibrous histiocytoma, solitary fibrous tumor. 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: 145-8.
- 3) 山口 裕. 慢性腎不全への進展及び終末像. 太田和夫編. 腎不全治療学: 東京: 南江堂, 1997: 38-41.
- 4) 山口 裕. 移植腎の腎炎. 太田和夫編. 腎不全治療学: 東京: 南江堂, 1997: 389-91.
- 5) 藍沢茂雄, 森永正二郎(済生会中央), 秦 順一(慶応大). 精巣腫瘍取扱い規約, 第2部病理学的事項—精巣腫瘍の組織学的分類—. 日本泌尿器科学会・日本病理学会編, 2版. 東京: 金原出版, 1997; 61-113.
- 6) 藍沢茂雄. 泌尿器腫瘍. 中村恭一, 若狭治毅編. 医系病理学: 東京: 中外医学社, 1997: 501-6.
- 7) 藍沢茂雄. 男性器. 赤木忠厚, 大西義久, 笹野伸昭編. カラーアトラス, 病理組織の見方と鑑別診断, 3版. 東京: 医歯薬出版, 1997; 249-68.
- 8) 牛込新一郎. 骨・関節. 赤木忠厚, 大西義久, 笹野伸昭編. カラーアトラス病理組織の見方と鑑別診断, 3版. 東京: 医歯薬出版, 1997: 373-402.

V. その他

- 1) Furusato M. Faculty, Annual Course for Genitourinary Pathology, Sponcered by American Urological Association and Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C. January. 1997.

微生物学講座第一

- 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
 講 師: 大橋 隆明 ウイルス生化学
 講 師: 馬目 佳信 ウイルス学

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医学の進歩にもかかわらず, 人類の健康と社会の安寧を脅かす重篤な疾病が多く存在する。殊に HIV 感染症は血液製剤の問題も含めて, 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治験に向けて:

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。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。この抗体による臨床治験の実施に向けて, 前臨床試験を実施している。具体的には精製抗体の各種ヒト組織に対する交差反応性の検討を組織切片での蛍光抗体法で検討し, 交差反応性の無いことを証明した。放射性沃度による標識抗体を作成し抗体の生体内での分

布状況を解析した。その上で、精製抗体の小動物での急性毒性試験等を実施して、FDA に対して、治験申請をするべく準備中である。

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 V₃ ドメインはウイルス中和の主要ドメインであると共に V₃ 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 V₃ 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_B 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、継代培養を続けた。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、抗体の中和エピトープである V₃ 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た結果、変異には特異点が存在することを示唆する結果を得た。これは一般的に考えられている HIV の変異はランダム現象であるとの考えに反して、特異性があることを示唆している。この特異性を規定している分子機構の解明を進めている。

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。この目的で、シャトル・ベクターを用いてヒト臍帯血での造血幹細胞への遺伝子導入法の検討中である。

4. 抗 HIV ウイルス剤の開発：

我々はここ 6 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戮性を証明した。

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依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 したり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 在臨床試験の実施に向けて、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) Takeyama H, Sakurai K, Mori Y, Watanabe M, Kisaki H, Ohno T, et al. Production of a Novel Monoclonal Antibody, JT-95, Which Can Detect Antigen of Thyroid Carcinoma. *Cancer Research* 1996; 56: 1817-22.
- 2) Nakamura M, Okada H, Sasaki H, Yoshida K, Terada M, Ohno T, et al. Quantification of the CD55 and CD59, Membrane Inhibitors of Complement on HIV-1 Particles as a Function of Complement-Mediated Virolysis. *Microbiol. Immunol* 1996; 40(8): 561-7.
- 3) Sawamoto K, Okabe M, Tanimura T, Hayashi S, Mikoshiba K, Okano H. *argos* is required for projection of photoreceptor axons during optic lobe development in *Drosophila*. *Dev. Dynm* 1996; 205: 162-71.
- 4) Okabe M, Sawamoto K, Okano H. The function of the *Drosophila argos* gene product in the development of embryonic chordotonal organs. *Dev. Biol* 1996; 175: 37-49.
- 5) Sakakibara S, Imai T, Okabe M, Nagata T, Okano H, Mikoshiba K, et al. mouse-Musashi-1, a neural RNA-binding protein highly enriched in the mammalian CNS stem cell. *Dev. Biol* 1996; 176: 230-42.
- 6) Sawamoto K, Okabe M, Tanimura T, Mikoshiba K, Nishida Y, Okano H. Argos, a diffusible inhibitor of signal transduction in the Ras/MAP kinase cascade for *Drosophila* eye and wing vein development. *Dev. Biol* 1996; 178: 13-22.
- 7) Okano H, Sawamoto K, Okabe M, Imai T, Yoshikawa S, Mikoshiba K, et al. *Drosophila* visual system as a model to study neurobiology in general: Identification of genes regulating cell fate decisions in neural development. "Basic Neuroscience in Invertebrate." Business Center for Academic Societies Japan, Ed. H. Koike 1996; pp. 61-80.
- 8) Utsunomiya Y, Omura K, Yokoo T, Imasawa T, Maruyama N, Sakai O, et al. Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) enhances proteinuria and recruitment of macrophages into the glomerulus in experimental murine nephritis. *Clinical Experimental Immunology* 1996; 106: 286-96.

II. 総 説

- 1) 岡部正隆, 岡野栄之. 分泌性細胞分化抑制因子 Argos. 実験医学, 増刊「発生・神経研究の最前線 '96-'97」. 羊土社. 1996: 126-33.

III. 学会発表

- 1) 千種美好, 斎藤三郎, 渡辺美智子, 藍沢茂雄, 田中寿子. IL-2 および B7 遺伝子導入の腫瘍細胞形態に及ぼす影響. 第 85 回日本病理学会総会. 東京. 4 月.
- 2) Wen PY, Manome Y, Chen L, Tanaka T, Kufe DW, Fine HA. Gene therapy for malignant gliomas using retroviral and adenoviral vectors encoding cytochrome P450 2B1 together with cyclophosphamide. The 64th Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons. Minneapolis, MN. Apr.
- 3) 今澤俊之, 宇都宮保典, 阿部 文, 平野景太, 大野典也, 酒井 紀, ほか. 実験的 IgA 腎症 ddY マウスにおける IFN-gamma の及ぼす影響について. 第 39 回日本腎臓学会学術総会. 倉敷. 5 月.
- 4) 岡部正隆^{1,2}, 岡野栄之^{1,3} (筑波大基礎医学系分子神経生物学¹, 慈恵医大微生物学第 1², TARA センター³). ショウジョウバエ Chordotonal organ 発生における spitz グループ遺伝子群と DER/Ras1 シグナル伝達系の役割. 日本発生生物学会第 29 回大会. 京都. 5 月.
- 5) 吉川真悟¹, 澤本和延^{1,3}, 岡部正隆^{1,2}, 岡野栄之^{1,3} (筑波大基礎医学系分子神経生物学¹, 慈恵医大微生物学第 1², TARA センター³). ショウジョウバエのグリア細胞特異的ホメオドメイン蛋白質 Repo による中枢神経系グリア細胞の分化制御機構. 日本発生生物学会第 29 回大会. 京都. 5 月.
- 6) Yoshida K, Nakamura M, Ohno T. Generation and characterization of the immune-escape mutant by human immunodeficiency virus type-1 from neutralizing monoclonal antibody NM-01 *in vitro*. Retroviruses, Cold Spring Harbor. NY. May.
- 7) Yoshizawa Y, Matsumoto Y, Watanabe M. A Novel Procedure to Purify Mouse IgG1 using Protein A Affinity Chromatography. 8th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections. France. Jun.
- 8) Manome Y, Tanaka T, Kufe DW, Fine HA. Gene therapy for malignant gliomas using replication incompetent retroviral and adenoviral vector-encoding the cytochrome P450 2B1 gene together with cyclophosphamide. The 2nd Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo. Jun.
- 9) Namiki Y, Takahashi T, Ohno T. Tumor Selective Gene Transduction by Intraperitoneal Administration of Cationic Liposomes. The 2nd Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo. Jun.
- 10) Takahashi T, Namiki Y, Ohno T. THE EFFECT OF TUMOR NECROSIS FACTOR IN RADIATION COMBINED GENE THERAPY USING EGR-1 PROMOTER. The 2nd Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo. Jun.
- 11) Tanaka T, Manome Y, Wen PY, Kufe DW, Fine HA. Retroviral mediated modified platelet factor 4 cDNA inhibits angiogenesis and tumor growth. IX International Vascular Biology Meeting. Seattle, WA. Sept.
- 12) Tanaka T, Manome Y, Wen PY, Kufe DW, Fine HA. Retroviral and adenoviral mediated modified platelet factor 4 cDNA inhibits angiogenesis and tumor growth. Gene Therapy, Cold Spring Harbor. NY. Sept.
- 13) Manome Y, Parr MJ, Tanaka T, Wen PY, Kufe DW, Kaelin WG Jr, Fine HA. Targeted gene expression in gliomas using an E2F-responsive adenoviral vector. Gene Therapy, Cold Spring Harbor. NY. Sept.
- 14) 吉沢幸夫, 松本佳巳, 渡辺美智子. マウス IgG1 のプロテイン A への結合. 第 41 回ブドウ球菌研究会. 東京. 9 月.
- 15) Imasawa T, Utsunomiya Y, Abe A, Hirano K, Ohno T, Sakai O, et al. Effect of interferon-gamma on the immunity of experimental IgA nephropathy. 7th International Symposium on IgA nephropathy. Singapore. Sept.
- 16) 吉田清嗣, 中村真理子, 大野典也. HIV-1V3 ループの中和抗体選択圧下でのエスケープ変異出現の分子機構. 第 44 回日本ウイルス学会総会. 静岡. 10 月.
- 17) 馬目佳信, 高橋 珠, 常喜達裕, 大野典也. シンポジウム 放射線感受性 Egr-1 プロモーターを使った癌遺伝子治療の可能性. 第 55 回日本癌学会総会. 横浜. 10 月.
- 18) 渡辺美智子, 千種美好, 斎藤三郎, 佐々木敬, 田中寿子, 大野典也, ほか. 樹立細胞株への IL-2, B7 遺伝子導入と細胞に及ぼす影響. 第 55 回日本癌学会総会. 横浜. 10 月.
- 19) Ohno T. The role of chemokine receptors in AIDS. The First Annual Chemokine Meeting. San Francisco. Nov.
- 20) 馬目佳信, 高橋 珠, 国枝武彦, 常喜達裕, 大野典

也。シンポジウム 悪性腫瘍のアデノウイルスベクター系による放射線-遺伝子治療法開発に向けて。第3回遺伝子治療研究会ワークショップ。新橋。11月。

- 21) Iwano K, Manome Y, Ohno T. Preventive adenoviral gene therapy with novel suicide systems for vascular smooth muscle cell proliferation after arterial injury. Satellite Symposium "Ischemic Hearts", the XIII Meeting of the International Society for Heart Research. Chiba. Nov.
- 22) 今澤俊之, 長澤竜司, 戸田雅昭, 磯田和雄, 丸山直記. ddY マウスの加齢に伴う血清 IgA 値増加機序—自己反応性ヘルパーT細胞クローンによる解析—。第26回日本免疫学会総会。横浜。11月。
- 23) 渡辺美智子, 千種美好, 斎藤三郎, 佐々木敬, 濱田洋文, 大野典也, ほか. IL-2 および B7-1 遺伝子導入によって起こる腫瘍細胞の形態変化と産生腫瘍マーカーの分泌抑制。第1回 癌特異的免疫療法研究会。東京。1月。
- 24) 今澤俊之, 宇都宮保典, 川村哲也, 大野典也, 酒井紀. 実験的 IgA 腎症における suolatostilate (IPD-1151) の効果。第20回 IgA 腎症研究会。東京。1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. 食菌ブランク法に関する基礎的検討

骨粗鬆症など、ある種の疾患に罹った患者の血液を用いたときに観察される特徴的な食菌ブランク像 (fringed plaque) の成因を検討すべく、健康者血液を用いた実験を行った。Protein kinase C (Cキナーゼ) の活性化剤として知られている phorbol-myristate acetate (PMA) を加えてプレインキュベーションした血液を用いて食菌ブランク法を行うと、fringed plaque が観察され、その中央部にはギムザ液で染色される大きい青色の透明顆粒が存在した。この顆粒は血小板膜糖タンパクに対する抗体で染色され、血小板の凝集体であることが分かった。プレインキュベーション直後の血液の塗抹標本でもその周囲に白血球を付着させた顆粒が観察され、この顆粒を核に fringed plaque が形成されると推測された。同様の所見は ADP を加えた血液でも得られた。

II. 黄色ブドウ球菌の病原性に関する検討

1. 黄色ブドウ球菌に吸着する細胞外マトリックス (ECM)

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作用もさることながら、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、数種の ECM 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ラミニンで処理した菌体を 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、フィブロネクチン、ラミニン、II型コラーゲンおよびIV型コラーゲンは検討したほとんどの菌によく吸着した。I型コラーゲンは比較的病原性の強い株に吸着した。

2. ECM を吸着させたブドウ球菌の腎定着性

種々の ECM 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、タンパクを吸着した菌の定着が亢進することもあったが、SDS-PAGE の結果から推定されるタンパクの吸着量との間に相関はなかった。従って、これらのタンパクが病原性発揮に大きく関与してい

るとは考えにくかった。

3. NIH/3T3 (3T3) 細胞への黄色ブドウ球菌の付着

3T3 細胞がシャーレ等のマトリックスに接着している状態でも、培養液中に浮遊している状態でも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。この現象に対する ECM の関与、および菌の細胞壁構成成分の関与について、昨年引き続き、検討中である。

4. 3T3 細胞培養濾液中での黄色ブドウ球菌の増殖

血清および抗生物質無添加 DMEM で 3T3 細胞を培養した培養上清中で黄色ブドウ球菌がよく増殖した。菌の増殖を促進する 3T3 細胞の産生物質についてさらに検討中である。

5. 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 ($10^1 \sim 10^3$ CFU) の接種でも腫瘍組織内で旺盛に増殖することから、この系を少数の菌による感染成立の機構を解明するためのモデル系として用いている。この際に菌と混合して用いる腫瘍細胞として Ehrlich 腹水癌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が、この腹水に含まれている白血球の中から好中球を分離して、黄色ブドウ球菌と腫瘍内増殖性のない腐性ブドウ球菌に対する食菌・殺菌能を *in vitro* で測定した。その結果、食菌能に関しては両菌の間で差は見られなかったが、殺菌では腐性ブドウ球菌の方が有意に殺菌され易かった。また殺菌され残った黄色ブドウ球菌は 2 時間後から再増殖するのに対し、腐性ブドウ球菌が再増殖することはなかった。

6. マクロファージによる黄色ブドウ球菌およびコアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)の貪食における血清およびフィブロネクチンの作用

マクロファージは貪食能を有し、多形核白血球とともに細菌感染に対する初期防御において重要な役割を担っていると考えられる。さらに貪食・処理したタンパク抗原由来のペプチドを抗体産生系に提示するなど液性免疫の獲得にも関与しており、その貪食機構は、宿主免疫機構と大きく関わっている。今回は、マクロファージによるブドウ球菌の貪食を制御している因子について、病原性が高いと考えられる黄色ブドウ球菌と、比較的病原性が低い CNS について比較しつつ検討を加えた。

マクロファージはチオグリコレート誘導マウス(ICR, 雌) 腹腔マクロファージを用い、黄色ブドウ

球菌は Cowan I を、CNS は臨床分離株 *S. saprophyticus* 10312 および *S. epidermidis* 10323 を用いた。これらの菌のマクロファージによる貪食における血清・および血清フィブロネクチン (FN) の作用について以下の結果を得た。1) マクロファージの黄色ブドウ球菌 Cowan I に対する貪食活性は血清を加えることにより著しく上昇したが、この血清の作用は CNS に対しては全く認められなかった。2) Cowan I の貪食における血清の作用は、Cowan I 表面に発現している IgG 結合タンパク・protein A を介したものではないと考えられた。3) FN は Cowan I の貪食に対して亢進作用を示したが、CNS に対しては何ら作用を認めなかった。4) FN の結合は Cowan I, CNS ともに同様に認められた。そこで更に、FN 結合因子として黄色ブドウ球菌表面に発現していることが知られている FnBP (Fibronectin Binding Protein) について PCR 法および western-ligand affinity 法により検討したところ、Cowan I および CNS いずれにも FnBP 遺伝子 (fnb) の存在が確認され、さらに FnBP の発現も認められた。

これらの結果は、FN が黄色ブドウ球菌および CNS に同様に FnBP を介して結合するにも関わらず、黄色ブドウ球菌にのみオプソニンとして作用することを示唆する。これは更に、マクロファージの FN を介する貪食が単に FN を結合した菌との接触だけでは誘導されないことを意味するものと考えられる。

III. Pantone-Valentine ロイコシジン遺伝子に関する研究

最近、Pantone-Valentine (PV) ロイコシジンは γ ヘモリジングループの白血球傷害性毒素とは遺伝子も、タンパクも全く別のものであることが報告された。以前は γ ヘモリジングループの白血球傷害毒素が PV ロイコシジンとしてタンパク、遺伝子ともに解析されていた。この時点で、PV ロイコシジンを検出する事を目的に学生鼻腔由来の黄色ブドウ球菌 113 株について、遺伝子の有無およびその不均一性について検討した。結果としては 113 株すべてでこの遺伝子が検出されたが、プライマーの認識され方により、normal 型 (95 株) と abnormal 型 (18 株) に分かれることがわかった。ところがその後、この遺伝子によってつくられるタンパクは白血球傷害作用もあり、抗原性も本来の PV ロイコシジンと交差するものの、本来の PV ロイコシジンは全く別のものであることが報告され、本来の PV ロイコシジン

の DNA 塩基配列が改めて報告された。そこでこの報告に基づき新たにプライマーを設定し、前述の黄色ブドウ球菌 113 株について調べたところ、本来の PV ロイコシジン遺伝子を保有するものは 3 株しかなかった。この 3 株は上述の型としては全て abnormal 型であった。また、黄色ブドウ球菌の γ ヘモリジン保有率は 99%、PV ロイコシジンは 2% とされており、結果は一致する。また現在 PV ロイコシジン産生の標準株とされている ATCC49775 株 (V8 株) は、同じ V8 株として登録されている ATCC27733 株とはプロテイン A 型などが異なり、標準株である ATCC49775 株は上述の abnormal 型であるが、ATCC27733 株は normal 型であった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 富谷義徳, 関 啓子. グラム陰性桿菌を用いた改良食菌ブランク法. 日細菌誌 1996; 51: 1049-53.
- 2) 風間貴文. 骨粗鬆症患者由来血液の示す食菌ブランクの形態に関する基礎的検討. 慈恵医大誌 1996; 111: 379-88.
- 3) Seki K, Sakurada J, Murai M, Usui A, Kobayashi K, Tachi H, et al. Simple method for detection of bacteria possessing interference activity with growth of *Staphylococcus aureus*. Jikeikai Med J 1997; 44: 39-44.
- 4) Shinji H, Akagawa, K S*, Tsuji M, Maeda M**, Yamamoto M***, Yoshida T****, et al. (*国立感染症研究所, **中外分子医学研究所, ***大分医科大学, ****中外製薬株式会社) Lipopolysaccharide-induced biphasic inositol 1, 4, 5-triphosphate response and tyrosine phosphorylation of 140-kilodalton protein in mouse peritoneal macrophages. J Immunol 1997; 158: 1370-6.

II. 総説

- 1) 関 啓子. プロテイン A の作用を介した抗体感作細胞による細菌の貪食. 生体の科学 1996; 47: 257-61.
- 2) 進士ひとみ, 吉田 彪>(*中外製薬株式会社). マクロファージの機能異常と生体機能変化. 日常診療と血液 1997; 7: 39-46.

III. 学会発表

- 1) 野中喜美子, 岩城隆昌, 関 啓子. 食菌ブランク変法を用いた毒性および薬効試験の試み. 第 30 回日本実験動物技術者協会総会. 那覇. 7 月.
- 2) 進士ひとみ, 関 啓子, 村井美代, 櫻田純次, 益田昭吾. マクロファージのブドウ球菌吸着および貪食能

活性化. 第 10 回 Bacterial Adherence 研究会. 東京. 7 月.

- 3) 齋藤ゆみ*, 関 啓子, 益田昭吾(*自治医大看護短大). 未熟児センター分離の MRSA 株に関する染色体 DNA のパルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE) 及び蛋白パターンの解析. 第 41 回ブドウ球菌研究会. 東京. 9 月. [臨床と微生物 1997; 24: 214-5]
- 4) 櫻田純次, 舘 英実, 関 啓子, 益田昭吾. PCR による Panton-Valentine Leucocidin 遺伝子の検出. 第 41 回ブドウ球菌研究会. 東京. 9 月. [臨床と微生物 1997; 24: 219-20]
- 5) 村井美代, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖における白血球の役割について. 第 41 回ブドウ球菌研究会. 東京. 9 月. [臨床と微生物. 1997; 24: 232-3]
- 6) 進士ひとみ, 益田昭吾. マクロファージの貪食能に及ぼす血清の亢進作用. 第 41 回ブドウ球菌研究会. 東京. 9 月. [臨床と微生物 1997; 24: 233-4]
- 7) 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌に吸着する血漿タンパクの病原性発現における役割. 第 41 回ブドウ球菌研究会. 東京. 9 月. [臨床と微生物 1997; 24: 235-6]
- 8) 櫻田純次, 舘 英実, 村井美代, 進士ひとみ, 関 啓子, 益田昭吾. PCR による黄色ブドウ球菌 Panton-Valentine ロイコシジンおよび γ ヘモリジン遺伝子の検出. 第 113 回成医会総会. 東京. 10 月. [慈恵医大誌 1996; 111: 763]
- 9) 野中喜美子, 岩城隆昌, 関 啓子, 益田昭吾, 広岡信一*, 池田 亮*, 林 伸一(*医学科 4 年生). ビタミン B2 の白血球貪食活性に与える影響について. 第 113 回成医会総会. 東京. 10 月. [慈恵医大誌 1996; 111: 773-4]
- 10) 櫻田純次, 舘 英実, 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の疫学的分類におけるプロテイン A 遺伝子の有用性. 第 45 回日本感染症学会東日本地方回総会—第 43 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 東京. 11 月 [感染症誌 1997; 71: 367]
- 11) 進士ひとみ, 益田昭吾. マクロファージによるブドウ球菌貪食における血清成分の亢進作用. 第 26 回日本免疫学会総会. 横浜. 11 月. [日本免疫学会・学術集会記録 1996; 26: 395]
- 12) 関 啓子, 益田昭吾. ブドウ球菌に吸着する種々の宿主タンパク質と菌の病原性発現との関わり. 第 70 回日本細菌学会総会. 宇都宮. 3 月. [日細菌誌 1997; 52: 86]
- 13) 進士ひとみ, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌および CNS のマクロファージによる貪食機構の相違について. 第 70 回日本細菌学会総会. 宇都宮. 3 月. [日細菌誌 1997; 52: 230]

- 14) 村井美代, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖における白血球の役割について. 第70回日本細菌学会総会. 宇都宮. 3月. [日細菌誌 1997; 52: 237]
- 15) 櫻田純次, 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌 Panton-Valentine ロイコシジンおよび γ ヘモリジン遺伝子の検出. 第70回日本細菌学会総会. 宇都宮. 3月. [日細菌誌 1997; 52: 289]

V. その他

- 1) 益田昭吾. 「清潔」な印象は微生物の存在を忘れさせたか?. SCiAS (サイエンス朝日). 1996; 101(39): 32-3.

環境保健医学教室

教授: 清水 英佑 職業性および環境化学物質の発癌性, 変異原性および磁場の生体影響

助教授: 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. 小核誘発メカニズムに関する研究

赤芽球増殖因子のエリスロポエチンによる赤芽球の増殖を抑制させると, 変異原物質による染色体異常誘発頻度が低くなった。このメカニズムを, 赤芽球中のカルシウムイオン濃度の変化と関連づけて検討中である。

2. 培養アストロサイトをを用いた小核試験の確立

神経系細胞に染色体異常を誘発する化学物質をスクリーニングする目的で, 新生児ラット由来の培養アストロサイトをを用いた小核試験の確立を行っている。マイトマイシンCを用いて検討したところ, 小核が誘発されることが確認された。

3. 生体外染色体異常試験の精度に関する研究:

Chinese hamster lung fibroblast (CHL) 細胞を用いた小核試験方法の検討

化学物質の安全性を評価するために *in vitro* 小核試験が染色体異常試験の代替法として使用可能であるかどうかについて検討することを目的として, 染色体異常試験の短時間処理法で陰性・連続処理法で陽性となった物質 (3,5-Diamino benzoic acid) および短時間処理法で陽性・連続処理法で陰性となった物質 (2-Chloro-4-nitroaniline) について小核試験を行った。

4. 環境化学物質によるDNA損傷

化学物質によるDNA損傷のメカニズムについてプラスミドDNAを用いたアガロースゲル電気泳動法, HPLCを用いた8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosineの測定, 吸光光度計を用いた吸収スペクトルの変化, electron spin resonanceを用いたラジカルの測定により研究を行った。産業化学物質等によるDNA損傷における微量重金属の果たす役割と活性酸素の関与について検討した。

5. 微生物を用いた変異原性試験

アミノフェノールの変異原性：p-aminophenol の変異原性を大腸菌 WP2uvrA/pKM101 を用いて検討した。その結果、p-aminophenol は突然変異を誘発し、その突然変異は活性酸素消去剤により抑制されることが示された。従って、p-aminophenol による突然変異の誘発には活性酸素が深く関与していることが示唆された。

労働省委託研究：微生物を用いる変異原性試験の基準菌株として、現在使用されている大腸菌 WP2uvrA に加え WP2uvrA/pKM101 を取り入れることが検討されている。今回5物質について上記の両菌株を用いて試験を行い感受性を比較検討した。その結果から WP2uvrA/pKM101 の方が変異原に対する感受性が高いことが示唆された。

6. 尿細管初代培養細胞を用いた重金属毒性およびその評価に関する研究

近位尿細管初代培養細胞を用いて、カドミウム (Cd) の影響を細胞間に存在するギャップ結合 (GJ) を通じて検討した。メチル水銀に続いて、Cd について従来の細胞障害の指標たる酵素放出に先行して GJ の閉鎖が認められ、GJ が細胞機能障害の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 5T 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。5T 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. 覚せい剤と四塩化炭素の相互作用

ラットに覚せい剤と四塩化炭素を同時投与すると、覚せい剤単独または四塩化炭素単独投与の場合より直腸温及び死亡率が相乗的に上昇した。プロスタグランジン合成阻害剤であるケトプロフェンを前投与した後に覚せい剤と四塩化炭素を同時投与すると、直腸温の上昇及び死亡率が抑制された。

3. ヘテロサイクリックアミンの大腸発がん性に関する検討

ヘテロサイクリックアミン (HCAs) の中にはラットに大腸がんを誘発する特徴ある化合物がある。そのいずれも CDF1 マウスには大腸がんを誘発しない。しかし、大腸発がん感受性系統である C57BL/6N マウスには、HCA の一つである MeIQ が大腸がんを誘発した。MeIQ に比べ AaC, MeIQx はヒト摂

取量が多い発がん性 HCAs である。AaC および MeIQx のマウス大腸発がん性を、aberrant crypt 誘発能で調べた。

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 年から猛威を振ったニホンヤマビルの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、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

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と農業が問題となってきた。DDT の問題は深刻である。

VI. テクノ症的傾向の調査

テクノ症的傾向の調査を行い、その結果を通知して各個人にテクノ症的傾向に対する気づきを起こし、テクノ症的傾向を軽減するための指導を行って自己管理を促すというマネージメントを行った。その結果、テクノ依存症的傾向もテクノ不安症的傾向も高い確率で傾向が軽減され、一連のマネージメントが有効であることが示唆された。

VII. 糖尿病の疫学

1. 下肢切断の頻度の調査

下肢切断の頻度の測定を capture-recapture 法を用いて行う。特に非外傷性下肢切断については我が

国ではこれまで疫学調査はなく、今後の推移を検討し、また諸外国と比較する上で意義深い。比較的新しい疫学的手法である capture-recapture 法についても検討した。

2. 小児糖尿病患者コホート研究

18歳未満でインスリン依存型糖尿病を発症した症例の追跡調査を行った。小児糖尿病を取り巻く医療体制が改善し、1970年代後半の診断症例の予後を60年代後半の診断症例と比較した結果、10年で死亡率は約1/3に改善した。発症年齢と予後との関係では、思春期以降の発症例の予後は不良であった。

VII. 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、健康診査・家庭訪問・健康教育を3つの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と住民の意識の変化を検討した。

IX. 有機溶剤による神経毒性

有機溶剤の中枢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、健診でデータを集積中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 縣 俊彦. ヒエラルキカルクラスタリングによる医療情報学領域の類型化, 第16回医療情報学連合大会論文集1996; 16: 560-1.
- 2) 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. 神経皮膚症候群の家系内発症に関する研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成7年度研究報告1996; 5-10.
- 3) Emoto T*, Kurasaki M*, Oikawa S, Suzuki-Kurasaki M*, Okabe M*, Yamasaki F* et al. (*Hokkaido University). Role of the conserved serines of metallothionein in cadmium binding. *Biochem Genet* 1996; 34: 239-251.
- 4) 福本正勝, 吉田 稔*, 鯨岡 徹*, 柴崎敏昭, 酒井紀, 清水英佑, 吉田勝美*(聖マリアンナ医大). 細胞間コミュニケーションに対するカドミウムの影響～細胞内カルシウム濃度および一酸化窒素の変化～. *Biomed Res Trace Elements* 1996; 7: 261-2.
- 5) 福本正勝, 吉田 稔, 鯨岡 徹(聖マリアンナ医大). 近位尿管初代培養細胞におけるギャップ結合に対するカドミウムの影響. *慈恵医大誌* 1997; 112: 137-44.
- 6) Hirata M (Osaka PI of Public Health), Ogawa Y, Goto S. A cross-sectional study on nerve conduction velocities among workers exposed to car-

- bon disulphide. *La Medicina Lav* 1996; 87: 29-34.
- 7) Endo-Ichikawa Y, Kohno H, Furukawa T, Ueda T (Kansai Univ.), Ogawa Y, Tokunaga R, et al. Requirement of multiple DNA-protein interactions for inducible expression of RNR3 gene in *Saccharomyces cerevisiae* in response to DNA damage. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 222: 280-6.
 - 8) 稲葉 裕, 黒沢美智子, 橋本博史, 高橋浩文(順天堂大), 縣 俊彦. SLE患者のQOL. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成7年度研究業績1996; 327-32.
 - 9) 石川知治. パラニトロクロロベンゼンの経胎盤毒性に関する研究. *慈恵医大誌* 1996; 111: 27-38.
 - 10) 春日伸予, 高橋 明. テクノストレス症候群の傾向の質問項目を用いたテクノストレスの自己管理. *心身医学* 1996; 36: 483-8.
 - 11) 川南勝彦, 藤田利治, 箕輪真澄(国立公衆衛生院), 稲葉 裕, 玉腰暁子, 縣 俊彦. 難病共通QOL(主観的QOL)尺度の構成概念とitem pool. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成7年度研究業績1996; 314-7.
 - 12) 川村 孝(名古屋大), 新村真人, 縣 俊彦, 田中平三, 横山徹爾, 森岡聖次(東京医科歯科大)ほか. フォン・レックリングハウゼン病の症例一対照研究. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成7年度研究業績1996; 159-62.
 - 13) Nakatsuka T, Uchida M, Ogawa Y. Role of fetal muscular movement in the pathogenesis of wavy ribs in mice. *Jikeikai Med J* 1996; 43: 105-14.
 - 14) Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, Agata T, Shimizu H, Diabetes epidemiology research international study group. A major improvement in the prognosis of individuals with IDDM in the past 30 years in Japan. *Diabetes Care* 1996; 19: 758-60.
 - 15) Ogawa Y, Shimizu H, Kim SU (UBC). 2,5-Hexanedione induced apoptosis in cultured mouse DRG neurons. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 495-7.
 - 16) Oikawa S, Kawanishi S (Kyoto University). Copper-mediated DNA damage by metabolites of p-dichlorobenzene. *Carcinogenesis* 1996; 17: 2733-2739.
 - 17) Okonogi H, Nakagawa M (National Cancer Institute), Tsuji Y. The effects of a 4.7 tesla static magnetic field on the frequency of micronucleated cells induced by mitomycin C. *Tohoku J Exp Med* 1996; 180: 209-15.
 - 18) Okonogi H, Ushijima T, Shimizu H, Sugimura T, Nagao M (National Cancer Institute). Induc-

tion of aberrant crypt foci in C57BL/6N mice by 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole (AaC) and 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx). *Cancer Lett* 1997; 111: 105-9.

- 19) Ushijima T, Morimura K, Hosoya Y, Okonogi H, Tatematsu M, Sugimura T, Nagao M (National Cancer Institute). Establishment of methylation-sensitive-representational difference analysis and isolation of hypo- and hypermethylated genomic fragments in mouse liver tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2284-9.
- 20) Tsuji Y, Suzuki Y, Nakagawa M (The Railway Technical Institute). Five-tesla magnetic fields suppress food and water consumption and weight gain in mice. *Ind Health* 1997; 34: 347-7.
- 21) 若井建志, 玉腰暁子, 川村 孝, 大野良之(名古屋大), 稲葉 裕(順天堂大), 縣 俊彦. 神経皮膚症候群3疾患(神経線維腫症1および2・結節性硬化症)の全国疫学調査. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成7年度研究業績 1996; 54-61.

II. 総 説

- 1) 西村理明, 永田晶子, 田嶋尚子. インスリン依存型糖尿病の頻度, 発症の予知と予防. *medicina* 1996; 33: 224-226.
- 2) 小川康恭, 清水英佑. 産業化学物質とアポトーシス. *産業医学レビュー* 1996; 9: 45-64

III. 学会発表

- 1) 浅尾啓子, 松島雅人, 西村理明, 清水佳苗, 丸山道彦, 田嶋尚子, DERI 研究班. IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) 患者の腎死死亡率の日米間の比較. 第93回日本内科学会講演会. 横浜. 4月.
- 2) Agata T, Shimizu H, Ohno M, Ikeda Y. Epidemiological study of obesity and circulatory disease in Tokyo, Japan. 7th European Congress on Obesity. Balcerona. May.
- 3) 縣 俊彦, 清水英佑, 高木廣文(統計数理研究所), 稲葉 裕(順天堂大), 玉腰暁子(名古屋大), 川村 孝. 結節性硬化症の家系内発症に関する研究. 第66回日本衛生学会総会. 札幌. 5月.
- 4) 浅尾啓子, 松島雅人, 清水佳苗, 西村理明, 丸山道彦, 田嶋尚子, DERI 研究班. IDDM の予後と社会環境因子一性差の検討—第39回日本糖尿病学会学術集会. 福岡. 5月.
- 5) 福本正勝, 鯨岡 徹, 吉田 稔, 清水英佑, 吉田勝美. 細胞間コミュニケーションに対するメチル水銀の影響—細胞内カルシウム濃度の変化—. 第66回日本衛生学会総会, 札幌. 5月. [日衛誌講演集 1996; 51: 193]

- 6) 宮越雄一, 及川伸二, 小川康恭, 清水英佑. シスプラチンによる酸化的 DNA 損傷の検討. 第66回日本衛生学会総会. 札幌. 5月.
- 7) 西村理明, 松島雅人, 田嶋尚子, RE LaPorte, 縣 俊彦, 清水英佑, DERI 研究班. 日本, アメリカ, フィンランドにおける小児期発症 IDDM 症例の予後の変遷. 第39回日本糖尿病学会総会, 福岡. 5月. (糖尿病 1996; 39(suppl 1): 219)
- 8) Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, LaPorte RE, DERI study group. Marked sex difference in the time trends of IDDM mortality in Japan. 56th Annual Meeting of American Diabetes Association. San Francisco. June. (Diabetes 1996; 45 (suppl 2): 214A)
- 9) Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, Shimizu H, Agata T, LaPorte RE, DERI study group. Is pubertal onset a risk factor for premature death among IDDM in Japan?. 22nd Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Pittsburgh. June. (J. Ped. Endocrin. Meta. 1996 9: 221)
- 10) 小川康恭, 及川伸二, 宮越雄一, 清水英佑. 筋電図を用いた視覚反応時間の測定: ノルマルヘキサソル曝露作業者を対象として. 第69回日本産業衛生学会総会. 旭川. 6月.
- 11) 高尾淑子, 縣 俊彦, 小川康恭, 清水英佑. 空調設備会社勤務労働者の健康実態報告. 第69回日本産業衛生学会総会. 旭川. 6月.
- 12) 吉田吏江, 及川伸二, 宮越雄一, 清水英佑. 重金属存在下におけるアミノフェノール異性体の単離 DNA 損傷. 第69回日本産業衛生学会総会. 旭川. 6月.
- 13) Agata T, Kurosawa M*, Kikuchi S*, Sato T**, Takagi H** (Institute of Mathematical Statistics), Inaba Y* (Juntendo Univ.). Status and changes in health and life styles in Higashi-Yamanashi cohort in Japan. 14th International Meeting of Epidemiological Association. Nagoya. August.
- 14) Tsuji Y, Nakagawa M (The Railway Technical Institute), Shimizu H. Five-tesla static magnetic field suppressed water and food intake in mice. 25th International Congress on Occupational Health. Stockholm. Sep.
- 15) 縣 俊彦, 清水英佑, 西村理明, 高木廣文(統計数理研究所), 稲葉 裕(順天堂大), 玉腰暁子(名古屋大)ほか. 難病医療費補助の決定要因. 第55回日本公衆衛生学会総会. 大阪. 10月.
- 16) 鈴木勇司, 清水英佑. 環境汚染物質のモニタリングに変異原性試験はどこまで有効か. 磁場の変異・癌原性. 第25回日本環境変異原学会シンポジウム. 東京. 11

月.

- 17) Suzuki Y, Shimizu Y, Kim SU. Induction of micronuclei by mutagens in human astrocytes in culture. 第 25 回日本環境変異原学会. 東京. 11 月.
- 18) Suzuki Y, Shimizu Y, Kim SU. Induction of micronuclei in NSC19 motoneuron cell line by mutagenic agents. 第 25 回日本環境変異原学会. 東京. 11 月.
- 19) 縣 俊彦, 清水英佑, 西村理明, 高木廣文(統計数理研究所), 稲葉 裕(順天堂大), 玉腰暁子(名古屋大) ほか. 非回答集団を考慮した NF1 の有病率推計. 第 7 回日本疫学会総会. 東京. 1 月.
- 20) Ogawa Y, Yamamura Y, Simizu H. Increased white blood cell counts occurred among people exposed to sarin gas on Tokyo Metro. Society of Toxicology 36th Annual Meeting. Cincinnati. USA. Mar.

IV. 著 書

V. その他

- 1) 西村理明, 関川 暁, 松島雅人, 田嶋尚子, Ronald E LaPorte. 糖尿病の分野にインターネットの導入を. 糖尿病 1996; 39: 160-1.
- 2) 吉葉繁雄. 「特集」食中毒—原因と対策を探る—. 治療 1995; 78: 91~5.
- 3) 清水英佑ほか. アジア諸国の都市化と開発調査報告書—フィリピン国—平成 9 年 3 月. アジア人口開発協会
- 4) 清水英佑. 磁場の全身曝露と生体影響に関する研究. 平成 7, 8 年度科学研究費補助金基盤研究 (c) (2) 研究成果報告書. 平成 9 年 3 月.
- 5) 小川康恭. 化学物質による神経細胞障害: 活性酸素とアポトーシスもしくはプログラム細胞死. 平成 7, 8 年度科学研究費補助金基盤研究 (c) (2) 研究成果報告書. 平成 9 年 3 月.

法 医 学

教 授: 高津 光洋 突然死, 交通外傷, 高次元
画像解析の応用

研究概要

I. 法医病理学

1. 法医剖検例における脳の免疫組織化学的研究

1) 頭部外傷

法医剖検例のなかで頭部外傷の頻度は高い。現在、頭部外傷におけるびまん性軸索損傷(DAI)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るDAIの早期診断について検討している。また、頭部外傷の経時的变化についても免疫組織学的に検討している。

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。法医剖検例におけるこれらの中毒死の脳組織を免疫組織学的に検討している。

2. 交通事故死における重傷度の疫学的解析

交通外傷を含めた多発外傷の救急医療においては、正確に重症度を評価し適切に処置をすることが要求される。しかしながら医療を受けずに死亡した例や、救命救急処置のみで死亡した例については臨床的に正確な死因の解析は困難であり、これら症例の剖検所見が救急医療における重症度診断の参考となる。そこで、交通事故死剖検例 171 例に解剖学的重症度評価法である Abbreviated Injury Scale (AIS), Injury Severity Score (ISS) を適用して剖検所見からこれらの値を算出し、受傷形態、医療内容等を併せて疫学的に検討した。

3. イレウスによる突然死例の検討

突然死剖検例からイレウスが直接死因であった 5 例について、剖検所見、病理組織学的検査、生前の生活状況、臨床検査データなどから、突然死におけるイレウスの病態について検討した。その結果、発症から死亡までは 1~3 日の範囲であり、死亡約半日前の血液検査では脱水所見が特徴的であった。また、各例とも突然ショック状態に陥り蘇生に反応せず死亡していた。

4. 体格と腸間膜脂肪についての研究

肥満は体構成成分のうち脂肪組織が占める割合が正常以上に増加した状態と定義され、体脂肪の蓄積部位(分布)により合併症の罹病率に差が生じることが明らかとなった。内臓脂肪沈着は特に腸間膜で

著しく、蓄積脂肪量は画像等により間接的に測定できる。しかし、腸間膜脂肪量を直接定量する試みはされていない。そこで、系統解剖例及び法医学解剖例で、腸間膜脂肪厚、皮下脂肪厚を計測し Body Mass Index (BMI) との関係について検討している。なお、本研究は解剖学教室第一、山下 廣教授、加藤 征教授との共同研究である。

5. 高次元画像解析の法医学病理学への応用

法医学解剖ではいかに多くの情報を正確に得るかが問題であり、高次元画像解析は極めて有効な手法となり得る。すなわち、三次元、四次元的事象の定量的解析が非侵襲的に自由な視点から可能であり、これらの結果の客観的評価、機能的指標の解析、生前の病態のシミュレーションにも応用できる。そこで、肥好心、脳内出血等の三次元的定量解析、脳挫傷、頭部射創、頸椎・頸随損傷等の剖検例に応用し、実験的に刺創への応用について検討した。

6. 突然死死体血中のプロスタグランジン類及びトロンボキサン類 (PGs) の定量

PGs は様々な疾患、とりわけ、心臓性疾患の病態に重要な役割を担っている。突然死に関する研究を進めるうえで、死体血漿中の PGs が生前の病態を知る手がかりとなりうるか検討している。

7. 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。

II. DNA 分析

1. 心筋ミトコンドリア DNA (mtDNA) の欠失について

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 7.4kb の欠失、あるいは 5.0kb の欠失を PCR 法で検索した。その結果、欠失の有無について心臓突然死群とコントロール群との間に有意差は認められなかった。また、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

DNA 分析を個人識別や親子鑑定に適用するために、DNA マーカーとして新たな Short Tandem Repeat (STR) 型の分析を試みた。Human myelin protein gene に存在する 4 塩基繰り返しの STR 多

型について、日本人集団におけるアレルの解析と遺伝子頻度の決定を試みた。

III. 法医学

1. 固相マイクロ抽出 (SPME) 法への応用

SPME は最近開発された新しい抽出方法である。この方法が法医学解剖検試料中の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。

2. 薬毒物分析の法医学実務への応用

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

研究業績

I. 原著論文

- 1) 丸山恭子, 重田聡男, 高津光洋, 大槻政弘. 胃内容のみからの覚醒剤類似物質の検出. 日法医誌 1996; 50: 168-73.
- 2) 鈴木直樹, 高津光洋. バーチャルリアリティを利用した手術シミュレーションシステム. テレビジョン学会誌 1996; 50: 1449-51.
- 3) 鈴木直樹, 高津光洋. バーチャルリアリティを用いた外科手術シミュレーション. 医科器械学 1996; 66: 709-13.

II. 総説

- 1) 鈴木直樹, 高津光洋. バーチャルリアリティを利用した模擬手術システム. TRIGGER 1996; 15(12): 112-5.

III. 学会発表

- 1) 北村 修, 高津光洋, 阿部光伸, 中村 慎, 村田須美枝. 非動脈硬化性冠状動脈疾患の突然死例. 第 80 次日本法医学会総会. 京都, 4 月. [日法医誌 1996; 50(補冊): 64]
- 2) 福井謙二, 高津光洋. DNA 型判定の考え方—剖検事例を通して—. 第 80 次日本法医学会総会. 京都, 4 月. [日法医誌 1996; 50(補冊): 224]
- 3) 丸山恭子, 高津光洋, 重田聡男, 大槻政弘. 固相マイクロ抽出 (SPME) 法によるフェノチアジン系薬物分析の検討. 第 80 次日本法医学会総会. 京都, 4 月. [日法医誌 1996; 50(補冊): 255]
- 4) 甲斐慎也(早大), 内山明彦(早大), 高津光洋, 鈴木直樹. 手術計画用システムのためのリアルタイム操作可能なモデル変形アルゴリズムの開発. 第 35 回日本 ME 学会. 大阪, 5 月.
- 5) Suzuki N, Takatsu A. (Keynote lecture) Medical virtual reality system for surgical planning.

- 4th Asian Symposium on Visualization. Beijing. May.
- 6) Suzuki N, Kawakami K, Hattori A (Daikin kogyo), Takatsu A. Abdominal surgery planning using medical virtual reality system. Computer Assisted Radiology '96. Paris. Jun.
 - 7) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A (Daikin kogyo), Kawakami K. A three-dimensional human model with anatomical surface information on organs for educational use. Computer Assisted Radiology '96. Paris. Jun.
 - 8) 高津光洋, 重田聡男, 北村 修. 交通事故に関連した死亡例における解剖検査の重要性. 第32回日本交通科学協議会研究発表講演会. 高松. 6月.
 - 9) 鈴木直樹, 服部麻木(ダイキン工業), 内山明彦(早大), 川上憲司, 高津光洋. MRIとその四次元再構築像を用いたインタラクティブ人体アトラスの作製. 第15回日本医用画像工学会. 東京. 7月.
 - 10) 甲斐慎也(早大), 内山明彦(早大), 川上憲司, 高津光洋, 鈴木直樹. 手術計画システムのための臓器モデル変形アルゴリズムの開発. 第15回日本医用画像工学会. 東京. 7月.
 - 11) 土屋宏子(早大), 内山明彦(早大), 高津光洋, 鈴木直樹. 三次元構造を有する骨格筋モデルに関する筋動態の解析. 第15回日本医用画像工学会. 東京. 7月.
 - 12) 鈴木直樹, 高津光洋, 服部麻木(ダイキン工業), 甲斐慎也(早大), 川上憲司. 仮想現実感を用いた腹部手術シミュレーションシステムの開発. 第15回日本医用画像工学会. 東京. 7月.
 - 13) Fukui K, Takatsu A. Deletion of human mitochondrial DNA in muscle tissues. The Hakone Symposium on DNA Polymorphisms of International Society for Forensic Haemogenetics. Hakone. Aug.
 - 14) Maruyama K, Takatsu A, Shigeta A, Fukui K, Kitamura O, Hitosugi M, Murata S, Abe M. Diagnostic value of prostaglandins in sudden death cases. 14th Meeting of the International Association of Forensic Sciences. Tokyo. Aug.
 - 15) Suzuki N, Takatsu A, Shigeta A, Kitamura O, Murata S. Introduction of virtual reality in forensic pathology. 14th Meeting of the International Association of Forensic Sciences. Tokyo. Aug.
 - 16) Suzuki N, Hattori A (Daikin kogyo), Kai S (Waseda Univ), Takatsu A. Surgical planning system for soft tissues using virtual reality. Medicine Meets Virtual Reality 5. San Diego. Jan.
 - 17) Ishimoto M, Sakurai K, Iijima S, Kimura M, Furuhashi H, Takatsu A. Targeting of early recanalization of emboli in the cerebral vascular system. 10th International Symposium on Cerebral Hemodynamics. Muenchen. Aug.
 - 18) Mitumura H, Miyanaga S, Furuhashi H, Takatsu A. Cerebral hemodynamic regulation for the acute environmental temperature change. 10th International Symposium on Cerebral Hemodynamics. Muenchen. Aug.
 - 19) 一杉正仁, 丸山恭子, 北村 修, 重田聡男, 福井謙二, 阿部光伸ほか. 防水スプレー吸入により死亡した一剖検例. 第65回日本法医学会関東地方会. 東京. 9月.
 - 20) 一杉正仁, 山崎一也*, 重田聡男, 北村 修, 福井謙二, 丸山恭子ほか(*医学科4年). 交通事故剖検例における重症度評価-AIS-85, ISSを用いた疫学的検討一. 第113回成医会総会. 東京. 10月.
 - 21) 北村 修, 一杉正仁, 丸山恭子, 重田聡男, 福井謙二, 阿部光伸ほか. メタノール中毒に起因したと思われる気管支喘息の一剖検例. 第46回日本法医学会九州地方会. 沖縄. 11月.
 - 22) 高津光洋. (特別講演) 法医学的視点からの小児突然死. 第3回SIDS研究会総会. 京都. 3月.

IV. 著 書

- 1) 高津光洋. 検死ハンドブック. 東京: 南山堂, 1996.
- 2) Suzuki N, Takatsu A. 3D and 4D visualization of morphological and functional information from the human body using noninvasive measurement data. The Visualization Society of Japan, Ed. Atlas of visualization III. Atlanta. CRC Press, 1997: 213-24.

V. その他

- 1) 重田聡男, 高津光洋, 北村 修. 酩酊者剖検例に認められた説明し難い気管支収縮像. 法医病理 1996; 2: 102-4.
- 2) 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. 法医病理 1996; 2: 145-9.
- 3) 高津光洋, 重田聡男, 北村 修. 交通事故に関連した死亡例における解剖検査の重要性. 交通科学研究資料. 1996; 37: 94-5.
- 4) 高津光洋, 一杉正仁. 質疑応答: ショックによる死亡と臍病変. 日医新報 1996; 3783: 111-2.
- 5) 高津光洋, 重田聡男, 北村 修, 一杉正仁. 交通事故死剖検例における重傷度スコアについて. 「医療からみた交通事故と傷害に関する研究」研究報告書. 日本交通科学協議会. 1996; 19-33.

熱帯医学講座

教授：大友 弘士 寄生虫感染症の化学療法
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 産生は蠕虫感染に特徴的な宿主反応である。*Nippostrongylus brasiliensis* 感染マウスが著しい IgE 産生と好酸球増多をきたすことから、この実験系を用いて以下の 2 つの知見が得られた。まず IgE 産生の端緒となる細胞として $V\alpha 14$ を発現する NKT 細胞が注目されている。しかし $V\alpha 14$ 欠損マウスは感染による IgE 産生が正常対照と同等であったことから $V\alpha 14$ 陽性 NKT 細胞がなくても IgE 産生が誘導できることが示された。第 2 の実験は IgE 産生のための T 細胞の活性化における抗原提示細胞上の認識分子である CD80 と CD86 の関与である。感染マウスの 1 次応答としての IgE 産生と好酸球増多には CD80 または CD86 が必要で、いずれか単独でこれらの反応を誘導できることが判明した。この結果は 2 次応答の場合とは異なるものである。旋毛虫感染マウスの実験では、IL3 の前投与が IgE 産生をクラス特異的に増強させることが見出された。この反応は IL4 依存性で肥満細胞の関与は否定的であった。

II. トキソプラズマ DNA ポリメラーゼ δ の mRNA レベルの定量的解析

DNA ポリメラーゼ δ は α とともに核中 DNA の複製を担う重要な酵素である。トキソプラズマにおける両酵素については未だ明らかでない。トキソプラズマ DNA ポリメラーゼの分子生物学的研究の一環として、DNA ポリメラーゼ δ の cDNA 断片が得られたので、これを用いて定量的競合 PCR による mRNA レベルの定量を試みた。対照として既にクローニングされている膜抗原 (P30) と β -tubulin の遺伝子についても同様に行った。その結果、0.2 μ g 総 RNA に含まれる量として、P30 は 2 attomole、 β -tubulin は 0.2 attomole であったのに対し、DNA ポリメラーゼ δ は 0.0002 attomole で、両蛋白に比しかなり低いレベルにあることが明らかになった。

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遺伝子の単離とその機能についての研究課程で、*Leishmania amazonensis* の *mdr1* 遺伝子 (*lamdr1*) をクローニングし全塩基配列を決定した。推定される 1341 のアミノ酸配列は、2 つの ATP 結合領域と 12 の膜貫通ドメインからなる P-glycoprotein 構造を示した。他種リーシュマニアの *mdr1* 遺伝子である *ldmdr1* および *lemdr1* とはアミノ酸配列で 91% および 78% の相同性を認めた。さらに、ヒトの相同遺伝子である *MDR1* 遺伝子と比較検討したところ、膜貫通ドメイン内に存在し、薬剤の結合や選択性に関与すると考えられているアミノ酸残基の多くが、ヒトの *MDR1* 遺伝子とリーシュマニアの *mdr1* 遺伝子の双方で保存されていることが明らかとなった。一方、リーシュマニアの新しい P-glycoprotein として単離した *lamdr2* 遺伝子については、リーシュマニア虫体内における発現系を確立し、その機能としてある種の抗癌剤耐性への関与を示唆する結果が得られている。

IV. 原虫症の DNA 診断

内臓リーシュマニア症について、中国西域のオアシスの患者から骨髓と末梢血白血球を採取した。リーシュマニアに固有なミニエキソン遺伝子を標的とした PCR 法により脾腫を呈する患者の 73% に特異的な DNA 増幅を認めた。末梢白血球については患者の 25% にのみ陽性を認めたが、Nested PCR 法を行うことで 58% にまで検出率を高めることができた。このことから、患者にとって負担の少ない末梢血材料が、内臓リーシュマニア症の DNA 診断の材料として有用であることが明らかとなった。この研究は、文部省国際学術調査による中国との共同研究である。

ザンビア大学との共同研究ではローデシア・トリパノソーマ症の疫学調査を目的として、保虫宿主として重要なウシの血液からのトリパノソーマの検出を PCR 法によって検討した。野外での血液の採取とそれからの DNA 抽出を簡便化するため、濾紙に吸着させた全血を材料とし Chelex-100 による簡易 DNA 抽出法を適用した。トリパノソーマ種に特異的な繰り返し配列を増幅するプライマーを用いることで、血液塗抹法に比べて高率にかつ特異的にトリパノソーマを検出できることが明らかとなった。

V. 寄生虫症の化学療法

新興および再興感染症が最近とくに注目されてい

る。わが国の寄生虫症についてもマラリアをはじめとする輸入感染症の増加や新興感染症が相次いで報告されている。このような背景のもとに、まず日本における輸入マラリアの現状を把握するため全国的な調査を実施している。次により多くの種類の抗寄生虫薬の国内使用を容易にすべく、今年は抗マラリア薬であるメフロキンとハロハントリンの国の支援による治験を終了することができた。また新たなアルテミシニン誘導体を得ることができるようになり、その抗マラリア作用の検討が行われている。さらに、多くの寄生虫症に関して診断と治療の相談およびそれに必要な希少薬剤の無償供与ができる全国13機関からなる「熱帯病治療薬の開発研究班」を厚生科学研究費のもとに組織し、それを総括している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Korenaga M*, Watanabe N, Abe T (Akita Univ), Hashiguchi Y* (*Kochi Med Sch). Acceleration of IgE responses by treatment with recombinant interleukin-3 prior to infection with *Trichinella spiralis* in mice. *Immunology* 1996; 87: 642-6.
- 2) Hamada A, Watanabe N, Ohtomo H, Matsuda H (Tokyo Univ Agricult & Technol). Nerve growth factor enhances survival and cytotoxic activity of human eosinophils. *Brit J Haematol* 1996; 93: 299-302.
- 3) Watanabe N, Hayashi Y (Tokyo Univ), Kobayashi A, Ohtomo H. *Brugia malayi* infection in mice with selective suppression of IgE production. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 192-6.
- 4) Susaki Y*, Shimizu S* (*Osaka Pref Univ), Katakura K, Watanabe N, Kitamura Y (Osaka Univ), Matsuda H (Tokyo Univ Agricult & Technol). Functional properties of murine macrophages promoted by nerve growth factor. *Blood* 1996; 88: 4630-4637.
- 5) Makioka A, Kobayashi S*, Takeuchi T* (*Keio Univ). Detection and characterization of DNA polymerase activity in *Entamoeba histolytica*. *Parasitol Res* 1996; 82: 87-9.
- 6) Saito S, Hamada A, Watanabe N, Obata T, Katakura K, Ohtomo H. Eosinophil chemotactic activity in *Leishmania amazonensis* promastigotes. *Parasitol Res* 1996; 82: 485-9.
- 7) 木村幹男 (東大), 雷沢 功*, 滝沢慶彦* (*市立札幌病院), 大友弘士. 三日熱マラリアにおけるプリマキ

ン標準療法後の再発例の検討. *感染症誌* 1996; 70: 1086-91.

II. 総説

- 1) 大友弘士. 輸入感染症—国際化時代への警告輸入感染症に用いる薬剤の入手方法. *医学のあゆみ* 1996; 176: 207-10.
- 2) 大友弘士. 泌尿器科疾患と寄生虫. *臨泌* 1996; 50: 185-93.
- 3) 大友弘士. マラリア. *臨床と微生物* 1996; 23: 193-7.
- 4) 渡辺直熙. 寄生虫感染防御におけるIgE. *アレルギー科* 1996; 1: 535-9.
- 5) 大友弘士. AIDS関連疾患としての寄生虫症の治療法. *カレントセラピー* 1996; 14: 1235-40.
- 6) 相川正道 (東海大), 大友弘士. マラリアの発熱抑止療法における殺シズント薬の用法. *治療* 1996; 78: 2681.
- 7) 大友弘士. ハロファントリン. *治療* 1996; 78: 2690-4.
- 8) 大友弘士. レジャールと感染症. *メディカルテクノロジー* 1996; 24: 886-7.

III. 学会発表

- 1) 大友弘士. (シンポジウム) レジャールと感染. 第11回日本環境感染学会. 東京. 2月. [第11回日本環境感染学会抄録 1996; 32]
- 2) Katakura K, Ohtomo H, Suzuki H. Molecular cloning of a P-glycoprotein-related gene in *Leishmania amazonensis*. Keystone symposia on molecular and cellular biology: Molecular basis for drug resistance in Bacteria, Parasites and Fungi. Park City. Mar. [Abstract 30]
- 3) 大友弘士, 竹内 勤 (慶大). Orphan drugとしての抗寄生虫薬の供給. 第65回日本寄生虫学会大会. 福岡. 3月. [寄生虫誌 1996; 45(増): 51]
- 4) 渡辺直熙, 大友弘士, 伊藤 守 (実中験). (ワークショップ) *Heligmosomoides polygyrus* に対するSJA/9マウスの感染防御機構. 第65回日本寄生虫学会大会. 福岡. 3月. [寄生虫誌 1996; 45(増): 42]
- 5) 牧岡朝夫, 大友弘士, 小林正規*, 竹内 勤* (*慶大). *Entamoeba dispar* のDNAポリメラーゼ活性の検出とその性状. 第65回日本寄生虫学会大会. 福岡. 3月. [寄生虫誌 1996; 45(増): 113]
- 6) 片倉 賢, 大友弘士, 鈴木 仁. *Leishmania amazonensis* からクローニングした新しいP-糖タンパク質遺伝子. 第65回日本寄生虫学会大会. 福岡. 3月. [寄生虫誌 1996; 45(増): 111]
- 7) 大友弘士. (会長要望講演) 最近におけるマラリア

治療の概況, 第70回感染症学会総会, 東京, 4月。

- 8) 渡辺直熙。(シンポジウム) IgEと寄生虫感染防御, 第8回日本アレルギー学会春期臨床大会, 横浜, 4月。[アレルギー1996; 45: 157]
- 9) 大友弘士。輸入感染症のプライマリーケア, 日本プライマリーケア学会神奈川支部, 神奈川, 6月。
- 10) 大友弘士。(特別講演) わが国におけるマラリア治療の概況, 第7回臨床寄生虫学会, 東京, 6月。[Clin Parasitol 1996; 7: 22-24]
- 11) 渡辺直熙。消化管寄生虫の排除とアナフィラキシー抗体, 第7回日本生体防御学会学術集会, 名古屋, 7月。[Bio Defence 1996; 7: 28]
- 12) 渡辺直熙, 齊藤三郎, 大友弘士。実験的南米型皮膚リ-シュマニア症, 第46回日本アレルギー学会総会, 宇都宮, 10-11月。[アレルギー1996; 45: 961]
- 13) 大友弘士。(教育講演) 第28回小児感染症学会, 小児の寄生虫症, 東京, 11月。
- 14) 大友弘士。(シンポジウム) 第43回日本臨床病理学会総会, 原虫感染症, 浜松, 11月。[臨床病理, 1996; 44 総会号: 26]
- 15) Ohtomo H. (Symposium) Prevention of malaria. 14th International Congress for Tropical Medicine and Maralia. Nagasaki. Nov.
- 16) Watanabe N, Katakura K, Ohtomo H. (Symposium) Genetic control of innate immunity to *Leishmania amazonensis* in mice. 14th International Congress for Tropical Medicine and Maralia. Nagasaki. Nov. [Abstract 1996; 57]
- 17) Makioka A, Ohtomo H, Takeuchi T (Keio Univ). DNA polymerase activity of *Entamoeba histolytica*. 14th International Congress for Tropical Medicine and Maralia. Nagasaki. Nov. [Abstract 1996; 221]
- 18) Katakura K. (Symposium) P-glycoprotein genes and multidrug resistance in *Leishmania*. 14th International congress for Tropical Medicine and Maralia. Nagasaki. Nov. [Abstract 1996; 88]
- 19) 牧岡朝夫, 大友弘士, 小林正規*, 竹内 勤*(*慶大)。赤痢アメーバのDNAポリメラーゼ活性, 第29回日本原生動物学会大会, 東広島, 11月。[原生動物誌1997; 30: 29]
- 20) 渡辺直熙, 伊藤 守。 *Heligmosomoides polygyalus* 感染マウスの防御機構, 第26回日本免疫学会総会学術集会, 横浜, 11月。[日免疫学会学術記録1996; 26: 396]

IV. 著 書

- 1) 大友弘士。Case 23 意識障害で入院し, 回復4ヶ月後熱発作を起した30歳女性, 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ12, 山口恵三編, 東京: 日本医

事新報社, 1996: 229-40.

- 2) 大友弘士。線虫類による疾患, 吸虫類による疾患, 条虫類による疾患, 中井利昭ほか編, 300疾患診療マニュアル第2版, 東京: 中外医学社, 1996: 416-21.
- 3) 大友弘士。寄生虫卵, 中井利昭編, 検査値のみかた, 東京: 中外医学社, 1996: 763-4.
- 4) 大友弘士。原虫でおこる感染症, 中尾喜久ほか編, 最新決定版家庭医学大全科, 東京: 法研, 1996: 1302-5.
- 5) 大友弘士。抗原虫薬, 駆虫薬, 和田攻ほか編, 治療薬ガイド'96, 東京: 文光堂, 1996: 634-43.

V. その他

- 1) 大友弘士, 竹内 勤(慶大)。1994年における国内マラリア発生状況について, 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7年度報告書1996; 7-12.
- 2) 大友弘士, 野崎正勝(岐阜大), 渡辺直熙。生体試料中のメフロキン迅速定量法, 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7年度報告書1996; 13-6.
- 3) 渡辺直熙。蠕虫感染防御におけるIgE産生規定遺伝子の関与, 文部省科学研究費補助金研究成果報告書(一般研究C)1996.
- 4) 牧岡朝夫。トキソプラズマDNAポリメラーゼの生化学的・分子生物学的研究, 文部省科学研究費補助金研究成果報告書(一般研究C)1996.
- 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
助教授：柴崎 敏昭	腎臓病学
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
講師：藤代健太郎	臨床生理学
講師：須江 洋成	精神神経医学

研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

1. 健康女性の最大酸素摂取量，血清脂質，体組成，骨密度の加齢変化および習慣的運動の影響

20～76歳の健康女性165名を対象に研究した結果，習慣的運動により全身持久性能力($\dot{V}O_2\max$)や筋の最大酸化能は高く維持されるが，加齢による骨密度の減少や血清脂質レベルの改善は困難であった。一方，体重当たりの $\dot{V}O_2\max$ は脚骨密度や筋量指標と有意な正相関を示したので，積極的な身体活動によって $\dot{V}O_2\max$ を高く維持することは骨や筋量の減少を抑制する可能性が示唆された。

2. 自然発症高血圧ラット (SHR) を用いた高血圧症の運動療法と薬物療法併用の功罪

SHR62匹を用いた研究では，運動療法のみでは降圧効果は得られず，心筋肥大や昇圧反応が亢進した。降圧剤captoprilと運動療法を併用した結果，降圧効果が得られ，血液成分や腎組織への副作用も観察されなかった。

3. 時差による自律神経変動の解析

時差による生体リズムの変動を調べるため，6名にホルター心電図を装置して渡米させ，連続11日間記録した。心拍日内変動リズムの変化をパワースペクトル解析法にて分析した結果，副交感神経緊張と交感神経緊張の日内リズムは渡米直後乱れるが3～8概日で回復した。

4. 総頸動脈血流量波形と中大脳動脈血流速度波形の差異

血流波形は末梢よりの反射波が加味されて形作られ，反射点に近いほど収縮期第一峰，第二峰の比が1に近づく。総頸動脈より中大脳動脈の波形の方が1に近く前述の理論を臨床的に確認した。さらに中大

脳動脈血流波形は10～20歳高齢者の総頸動脈波形に近似することも判明した。

II. 臨床細菌学に関する研究

1. 感染症の遺伝子診断では，細菌リボソームRNAの共通塩基配列をもとにPCRにて増幅し，増幅産物の塩基配列を読みとって菌種名を決めるシステムの基礎実験を行った。

2. MRSAの院内感染疫学調査を行い，各患者個人での抗生剤療法によるMRSA感染症の誘導と水平感染症との2つの院内感染の実態を把握できるようになった。パルスフィールドゲル電気泳動による株間識別が必要である。

3. *Helicobacter pylori*を検出した胃潰瘍患者から血清と胃液を採取した。血清と胃液のIgAに共通して反応する菌体抗原を見出した。麦芽レクチンに反応することからN-アセチルグルコサミンを含む分子量約15,000, 45,000, 66,000の糖蛋白質と考えられる。

4. 酸素電極を用いた抗生剤薬剤感受性測定の臨床検査への応用を検討した。また，尿路感染原因菌の薬剤感受性を直接測定し，抗真菌剤の測定を行う方法を検討した。

5. 血液成分とセフェム系抗生物質の共同抗菌作用：MRSAとMSSAについて血清添加，全血添加等の条件下で抗生物の最小発育阻止濃度(MIC)を検討した。MRSAは全血添加，血清添加の順でMICが小さくなる傾向を示したがMSSAではこの傾向は認められなかった。

6. 粘着マットの効果：院内感染の防止のために設置する粘着マットは，同一面であれば粘着マットに圧着させる回数を多くしてもその効果は限られるとの結果が得られた。

III. 臨床化学に関する研究

1. 血清コリンエステラーゼ変異遺伝子の発現

我々の見いだしたコドン330におけるLeuからIleへの変異(L330I)は本邦に特有なF型ChE変異であることが推定されている。ヒト正常ChEを含むpRc/CMVベクター-DNAをHuman fetal kidney cells (293; CRL 1573)に導入し培養液中にChE活性が観察された。次いで，L330I (nucleotide no 988 T→A)変異体を作成したところL330I変異を持つChEを含むpRc/CMVベクターのインサートを確認した。

2. コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) の遺伝子異常の研究

遺伝子異常が血清脂質に及ぼす影響につき検討した。ヘテロ型の異常は血清脂質への影響が限られ且つエクソン 15 変異はイントロン 14 変異に比較して血清脂質への影響が少ないとの結果を得た。

IV. 臨床血液学に関する研究

1. 腎不全患者の好中球機能に関する研究

腎不全患者好中球の接着分子発現と G-CSF, TNF, fMLP による調節を flow cytometer にて検討した。腎不全患者好中球は cytokine 刺激による接着分子の変化率は有意に低下していた。このことは腎不全における好中球機能異常の一因と考えられる。

2. 造血器悪性腫瘍剖検例における真菌感染症の実態に関する検討

過去 10 年の造血器疾患剖検例における真菌感染を検索した。Azole 系抗真菌剤の使用により *Candida albicans* は減少し、逆に *Aspergillus*, *C. kruzei* が有意に増加した。

3. 血球貪食症候群の予後因子の検討

しばしば予後不良の経過をとる血球貪食症候群 34 例につき生命予後因子を検討した結果、30 歳以上で、リンパ節腫脹が不明で、経過中に胆道系酵素が上昇し黄疸を呈する症例は有意に予後不良であった。

V. 病理形態学に関する研究

肝硬変の形態的成り立ちに関し、乙'型肝硬変を中心に、血管構築を手がかりとして追究中である。改築された肝硬変実質を灌流する血流の性格(門脈, 動脈, あるいは混合血), 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, 三次元的な検索を行っている。

VI. 精神神経医学に関する研究

発作時転倒を有するてんかん患者の外傷部位を調査したが, そのなかで主に歯科学的問題と発作型との関連性を知り得たてんかんに対する Allopurinol の有効性について検討し著効例を報告した。さらに精神分裂病における脳波異常 (Burst) と臨床症状との関連性について報告した。要素性視覚発作を有する局在関連性てんかんの画像・臨床脳波学的研究ならびに昨年度に引き続き老人性痴呆を対象に画像診断の有用性と脳波所見との関連性を検討している。

VII. 臨床免疫学に関する研究

ブドウ球菌熱傷様皮膚症候群の病態予測の解析を行っているが, 抗毒素抗体の存在だけで疾患の予防はできないことがわかった。今後は毒素の直接作用の解析を行う予定である。

VII. 腎臓病学に関する研究

1. ネフローゼ症候群における Apo E 遺伝子解析

本症候群では高 Apo E 血清が治療抵抗性の一因子と考えられている。そこで本症候群の Apo E 遺伝子多型性を解析し, その長期予後推定の可能性を検索した結果, Apo E2/3, 2/4 を有する者が治療抵抗性を示した。本症候群における治療薬に対する反応性が投与事前にわかることは, 薬物の副作用回避と他の治療法の選択が行える利点がある。

2. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) における腎障害機序の解明—メフェナム酸とインドメサシンの腎障害性の差について—

NSAIDs による腎尿細管障害性を Luciferrin-Luciferase を用いた系で評価した結果, メフェナム酸はインドメサシンより明らかに腎障害性が強いことが裏付けられた。現在, 障害性の強弱を規定する因子を検討中である。

3. 近位尿細管初代培養細胞におけるギャップ結合に対するカドミウム (Cd) 影響

ラット近位尿細管初代培養細胞を用いて, カドミウム暴露の影響を LDH 放出率, ギャップ結合の閉鎖性で検討した結果, 細胞障害発現より早期にギャップは閉鎖した。

4. カドミウム (Cd) 障害性尿細管細胞で誘導される尿素可溶性ユビキチン (Multi-Ub) の動態

対照群での Multi-Ub の可溶性成分は細胞質分画に, 尿素可溶性成分は核分画で多く, Cd 処理後は濃度依存性に顕著に増加した。一方, Free Ub は Cd 処置後も明らかな変動はみられなかった。Cd による尿細管細胞障害の軽減には核成分の Multi-Ub の関与も大きいと考えられた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 鈴木政登, 須藤美智子(ソニー(株), 健康開発センター). Health related physical fitness test 成績と健康指標との関連 (I). 体育科学 1996; 24: 182-8.
- 2) 鈴木政登, 清水桃子, 河辺典子, 高尾 匡, 町田勝彦, 川上憲司. 健康女性の最大酸素摂取量, 血清脂質,

- 体組成, 骨密度の加齢変化および習慣的運動の影響. 体力科学 1996; 45: 329-44.
- 3) 河辺典子, 中家優幸, 須藤正道, 木村真規(早大), 清水桃子, 鈴木政登ほか. 自然発症高血圧ラット(SHR)による運動療法降圧効果の個体差. 小野スポーツ科学 1996; 4: 63-77.
 - 4) Suzuki M. Exercise and Renal Function. Adv Exer Sports Physiol 1996; 2(2): 45-56.
 - 5) 保科定頼, 幾井恵見, 町田勝彦. ロキシシロマイシンによるCキナーゼ活性化とHL-60前骨髄芽球性白血病細胞の分化誘導. The Jpn J Antibiot 1997; 50 (Suppl A.): 127-9.
 - 6) 松永貞一. 近赤外分光法の細菌検査への応用とその可能性. メディアサークル 1996; 41(6): 253-8.
 - 7) 桜井 進, 河野 緑, 町田勝彦. リッター病および膿痂疹から分離した黄色ブドウ球菌が産生する表皮剥脱毒素の簡易検出試薬の検討. 臨床と微生物 1996; 23 (6): 767-71.
 - 8) 町田勝彦. ブドウ球菌生表皮剥脱素(Staphylococcal Exfoliative toxins). 日臨微生物学誌 1996; 6: 72-7.
 - 9) 町田勝彦, 保科定頼. 感染症の遺伝子診断. Molecular medicine 1996; 33(1): 76-83.
 - 10) 町田勝彦, 保科定頼, 猿田克年. 微生物検査における遺伝子技術の導入と最近の動向. 東京医師会誌 1997; 49(9): 1345-51.
 - 11) Saruta K, Matsunaga T, Kono M, Hoshina S, Ikawa S, Sakai O, et al. Rapid identification and typing of Staphylococcus aureus by nested PCR amplified ribosomal DNA apacer region. FEMS Microbiol Lett 1997; 146: 271-8.
 - 12) 町田勝彦. その後のMRSA. 検査と技術 1996; 24 (7): 140-2.
 - 13) 松永貞一, 長谷川美奈子, 竜野国弘, 黒坂公生, 石井健二, 小林正之ほか. 臨床材料から分離されたメシチ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. 化学療法の領域 1996; 12: 121-32.
 - 14) 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.
 - 15) Sudo K, Maekawa M (National Cancer Center), Kanno T (Hamamatsu Univ), Akizuki S, Magara T. Detection and characterization of genetic mutations for butyrylcholinesterase variants in hypocholinesterasemia. Proceedings of the 16th International Congress of Clinical Chemistry 314.
 - 16) 柳沢利枝(常光), 須藤加代子, 秋月摂子, 蒲田直幸(常光), 佐野恵一(常光), 真柄直郎. 全自動サンプリング方式キャピラリー電気泳動装置(AC-2001)を用いた遺伝子診断応用における基礎的評価. 生物物理化学 1997; 41: 85-8.
 - 17) 阿部正樹, 久保敬信, 小野安雄, 堂満憲一, 村崎義紀, 真柄直郎. 全自動免疫測定装置AxSYMによるCA125測定法の評価. 臨床検査機器・試薬 1996; 19-6: 911-8.
 - 18) 松永貞一, 笹本和広, 津田 隆, 佐々木伸彦, 太田秀臣, 野中義治ほか. サイクロデキストリン包摂アオモリヒバ処理下着のアトピー性皮膚炎に対する臨床効果. 小児科臨床 1996; 8: 1865-70.
 - 19) Kobayashi M, Aoki H, Ikeda S, Katsumata T, Kohno T, Shiono K, 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- Proceedings of the First Asian Congress on Science and Football 1996; 1: 326-31.
 - 20) 佐伯明子, 海渡 健, 小林正之. 慢性腎不全患者の好中球機能障害-接着分子発現および食能dysregulationについて-. 日腎会誌 1996; 38: 585-94.
 - 21) 海渡 健, 小林正之, 大坪寛子, 小笠原洋治, 関田徹, 坂本光男ほか. 再生不良正貧血の治療成績ならびに長期予後にかんする研究-骨髄輸注療法の有用性について-. 慈恵医大誌 1996; 111: 809-19.
 - 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. 造血器悪性腫瘍に併発した高カルシウム血症に対するPamidronateの有効性. 血液・腫瘍科 1997; 34(3): 253-62.
 - 23) 池田恵一, 水口正人, 松本 博, 内田浩之, 海渡 健, 小林正之ほか. インターフェロン投与中に自己免疫性溶血性貧血を合併したC型慢性肝炎の1例. 神奈川リハセンター紀 1996; 23: 51-4.
 - 24) 大坪寛子, 海渡 健, 吉田真弓, 島田 貴, 増岡秀一, 小林正之ほか. Erythropoietinにより貧血が改善した難治性 multicentric Castleman's disease. 臨床血液 1996; 37: 1425-7.
 - 25) 笹本和広, 田知本寛, 宍倉章浩, 松永貞一, 衛藤義勝ほか. アレルギー性紫斑病に不随意運動を合併した1男児例. 日小児会誌 1996; 100: 1533-8.
 - 26) 今西昭雄, 平井徳行, 黒沢秀夫, 鈴木恒夫, 永井高史, 小林正之ほか. EIA法によるIV型コラーゲンの基礎的, 臨床的検討. 千臨技会誌 1996; 67: 53-7.
 - 27) 須江洋成, 三宅 永, 檜山俊夫, 中山和彦, 牛島定信. Allopurinolの単剤治療が極めて有効と思われた

てんかん例. 神精薬理 1996; 18: 529-32.

- 28) 三宅 永, 須江洋成, 中野浩志, 増茂尚志, 牛島定信. 徐波群発を呈した自己臭症の1例. 臨床脳波 1996; 8: 575-8.
- 29) 三宅 永, 須江洋成, 増茂尚志, 中野浩志, 高橋千佳子, 牛島定信. 脳波で徐波群発を示した精神分裂病の臨床的研究. 臨精医 1996; 25: 1199-207.
- 30) 福本正勝, 柴崎敏昭ほか. 近位尿管細管初代培養細胞におけるギャップ結合に対するカドミウムの影響. 平成8年度重金属などの健康影響に関する総合研究班総会抄録集. 1996; 36-9.

II. 総 説

- 1) 鈴木政登, 町田勝彦. 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—. 臨床病理 1996; 44(7): 627-32.
- 2) 鈴木政登, 町田勝彦, 川上憲司. 運動と骨塩量変化. 新医療 1996; 256: 98-101.
- 3) 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. reversed transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法. 検査と技術 1996; 24: 321-27.
- 4) 保科定頼, 町田勝彦. 敗血症原因菌のDNA診断. 臨床病理 1996; 44: 314-21.
- 5) 保科定頼. DNA 廃棄物. 薬事 1996; 38: 2053-9.
- 6) 猿田克年, 保科定頼, 町田勝彦. 細菌感染症の遺伝子診断法の進歩. メディアサークル 1996; 41
- 7) 保科定頼, 町田勝彦. ファージ型別: コアグラウゼ陰性ブドウ球菌. 臨床と微生物 1996; 23: 721-4.
- 8) 須藤加代子. PAG電気泳動の実際. 臨床検査 1996; 40: 955-8.
- 9) 須藤加代子. アガロ-スゲル電気泳動の実際. 臨床検査 1996; 40: 1075-8.
- 10) 小林正之. 過粘稠度症候群の検査所見とプラスマフェレーシスの適応. 日医新報 1996; 3758: 126-7.

III. 学会発表

- 1) 小林正之, 片山俊夫, 西脇嘉一, 関田 徹, 春日葉子, 海渡 健ほか. 血清 D-Dimer/FDP 比 (FDR) にかんする検討. 第 58 回日本血液学会総会. 宇都宮. 4 月. [Int J Hematol 1996; 63(suppl 1): 294]
- 2) 奥村千晶, 保科定頼, 河野 緑, 町田勝彦. 酸素電極を用いた細菌の薬剤感受性検査法の開発 (第二報). 第 44 回日本化学療法学会総会. 鹿児島. 5 月.
- 3) 柴崎敏昭, 大野岩男ほか. カドミウム (Cd) 障害性尿管細胞で誘導される尿素可溶性ユビキチンの動態. 第 39 回日本腎臓学会総会. 倉敷. 5 月.
- 4) 海渡 健, 小林正之, 大坪寛子, 佐伯明子, 関田 徹, 西脇嘉一ほか. 宗教上の理由により G-CSF, M-CSF, EPO の併用投与で無輸血にて完全寛解を得た CD7 陽

性急性骨髄性白血病. 第 127 日本臨床血液学会例会. 東京. 5 月. [臨床血液 1996; 37: 737]

- 5) 松永貞一. (シンポジウム) 好中球機能不全症—免疫不全症の臨床病理最近の進歩—. 第 53 回日本臨床病理学会 関東・甲信越支部例会. 東京. 6 月.
- 6) Sudo K, Maekawa M (National Cancer Center), Kanno T (Hamamatsu Univ), Akizuki S, Magara T. Detection and characterization of genetic mutations for butyrylcholinesterase variants in hypocholinesterase-mia. The 16th International Congress of Clinical Chemistry. London. July (Proceedings of the 16th International Congress of Clinical Chemistry 1996: 314.
- 7) K. Kaito, M. Kobayashi, T. Katayama, H. Masuoka, K. Nishiwaki, A. Saeki, et al. Myelodysplastic syndrome with monosomy 7 apparently increased after treatment of aplastic anemia with combination of G-CSF and cyclosporine. 26th Congress of the International Society of Hematology. Singapore. Aug.
- 8) Miyagi A (Kanagawa Dental College), Iwasaki K (Kanagawa Dental College), Oishi N (Kanagawa Dental College), Kumasaka S (Kanagawa Dental College), Sakai N, (Kanagawa Dental College), Sue H. Dental aspect of epileptic patients with dorop attacks. Thirteenth Congress of I.A.D.H. Edinburgh. Sept.
- 9) 町田勝彦. 黄色ブドウ球菌感染症と宿主抵抗性—Staphylococcal scalded skin syndrome を例として—. 第 41 回ブドウ球菌研究会. 東京. 9 月.
- 10) 鈴木政登. (シンポジウム) 咀嚼と運動機能. 第 7 回日本咀嚼学会. 東京. 9 月.
- 11) 鈴木政登, 清水桃子, 河辺典子, 町田勝彦, 木村真規 (早大), 中家優幸. 自然発症高血圧ラット (SHR) を用いた高血圧症の運動療法と薬物療法併用の功罪. 第 51 回日本体力医学会総会. 広島. 9 月.
- 12) 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. MRSA 型別に際して同一株の解釈について. 第 41 回ブドウ球菌研究会. 東京. 9 月.
- 13) 岩崎克夫 (神歯大), 宮城 敦 (神歯大), 松本隆行 (神歯大), 富樫敏夫 (神歯大), 酒井信明 (神歯大), 須江洋成. てんかん転倒による頻回の顎顔面外傷について. 第 13 回日本障害者歯科学会総会. 大阪. 10 月.
- 14) 藤代健太郎, 丸山憲一*, 榎谷直司*, 金 徳男*, 斉藤光代*, 大山俊郎*ほか (*東邦大医臨床生理機能学). 頸部脳循環動態における病態の判別 I—主成分分析における特性の解析. 第 37 回日本脈管学会総会. 京都. 11 月. [脈管学 1996; 9: 710]

- 15) 町田勝彦, 猿田克年, 河野 緑, 保科定頼. NEST-ED PCR による黄色ブドウ球菌の検出と同時型別. 第43回日本臨床病理学会総会. 浜松. 11月. [臨床病理 1996; 44(補冊): 119]
- 16) 奥村千晶, 保科定頼, 河野 緑, 町田勝彦. 酸素電極を用いた真菌の薬剤感受性検査法の開発. 第43回日本臨床病理学会総会. 浜松. 11月. [臨床病理 1996; 44(補冊): 212]
- 17) 秋月摂子, 須藤加代子, 久保敬信, 阿部正樹, 小野安雄, 村崎義紀ほか. ARMS-PCRを用いたChE-K変異の簡易検出法. 第43回日本臨床病理学会総会. 浜松. 11月. [臨床病理 1996; 44(補冊): 286]
- 18) 龍野国弘, 松永貞一, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦, 小林正之ほか. コレステロールエステル転送蛋白の遺伝子異変の出現頻度について. 第43回日本臨床病理学会総会. 浜松. 11月. [臨床病理 1996; 44(補冊): 279]
- 19) 秋月摂子, 須藤加代子, 真柄直郎, 阿部正樹, 小野安雄, 村崎義紀. DNA簡易抽出, ARMS-PCR, キャピラリー電気泳動を用いたChE-K変異の検出法. 第80回成医会第三支部例会. 狛江. 11月. [慈恵医大誌 1997; 112-2: 322-3]
- 20) 龍野国弘, 松永貞一, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. サージカルマットの効果について. 第12回日本環境感染学会. 新潟. 2月.

IV. 著 書

- 1) 藤代健太郎. 脳血管反応性, 予備能. 日本脳神経超音波研究会機関誌編集委員会編. TCD マニュアル—経頭蓋超音波診断. 東京: 中外医学社, 1996: 41-5.
- 2) 松永貞一. 流行性耳下膜炎. 水島裕編. 今日の治療と看護. 東京: 南江堂, 1996; 964-5.
- 3) 松永貞一. 伝染性紅斑. 水島裕編. 今日の治療と看護. 東京: 南江堂, 1996; 965-6.
- 4) 松永貞一. 手足口病. 水島裕編. 今日の治療と看護. 東京: 南江堂, 1996; 966-7.
- 5) 松永貞一. 血管性紫斑病. 水島裕編. 今日の治療と看護. 東京: 南江堂, 1996; 971-2.
- 6) 藤代健太郎, 立石 修, 小林正之, 町田勝彦. パワースペクトル解析法による時差空間移動時の自律神経緊張概日リズム変動の検討. 細田嵯一, 笠貫 宏, 大友詔雄編. 生体時系列データ解析の新展開. 北海道: 北海道大学図書刊行会, 1996: 465-78.
- 7) 堀 誠, 黒坂公生, 豊永義清, 出口浩一, 保科定頼編. MRSA とともに学んだ14年—その疫学と臨床—. 東京. 中外医学社, 1996.

V. その他

- 1) 真柄直郎. 検査基準値をめぐって—「正常値」は果

- たして正常か—. 慈恵医大月例セミナー. 東京. 6月.
- 2) 松永貞一, 笹本和広, 野中義治, 櫻田冴子, 斉藤和恵ほか. ぜん息児の機能回復のための効果的な訓練指導に関する研究. 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委託業務報告書 助成事業の効果的推進, 発展に関する研究報告書 1996; 35-6.
 - 3) 松永貞一, 笹本和広, 野中義治, 櫻田冴子, 斉藤和恵ほか. 登山時の呼吸機能の検討—喘息キャンプ中のピークフロー測定をもとにした呼吸機能の検討—. 公害健康被害補償予防協会委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 1996; 37-78.
 - 4) 松永貞一, 野中義治, 太田秀臣, 佐々木伸彦, 津田隆ほか. 若年性関節リウマチ患児へのセフェランチンの使用経験—貧血, リウマトイド疹, 免疫機能, 自覚症状などの改善を踏まえて—. 第22回アルカロイド研究会報告集 1996; 41-6.
 - 5) 笹本和広, 野中義治, 松永貞一. 喘息キャンプでの自律神経機能の検討. 公害健康被害補償予防協会委託業務報告書 助成事業の効果的推進, 発展に関する研究報告書 1996; 79-91.
 - 6) 吉川ゆき子, 斉藤和恵, 松永貞一. 喘息キャンプ参加児童に関する心理的検討—AN-EGOGRAMとHLC—を通して—. 公害健康被害補償予防協会委託業務報告書 助成事業の効果的推進, 発展に関する研究報告書 1996; 93-117.
 - 7) 野中義治, 松永貞一, 笹本和広. 喘息児の吸入療法前後における加速度脈波の検討. 第22回加速度脈波・脈波研究会 講演論文集 1996; 47-56.
 - 8) 須藤加代子. LDHが低値を示したとき. 検査と技術 1996; 25: 98-9.
 - 9) 藤代健太郎. 血流波形解析による脳動脈硬化の早期定量的診断法の確立. 基盤研究(C)(2) 科学研究費補助金報告書.

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	神経内科学 (医療保険指導室に外向)
講師：伊坪真理子	消化器病学 (肝)
講師：山内 眞義	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)
講師：植松 幹雄	消化器病学 (消化管, 肝)

研究概要

I. 消化管に関する研究

食道：大酒家食道癌におけるアルコール代謝関連酵素遺伝子多型の頻度を検討し、ALDH2² 遺伝子頻度が食道癌の genetic risk factor であることを明らかにした。

胃：十二指腸潰瘍患者を喫煙群と非喫煙群に分け、PCR 法にてヘリコバクターピロリ (H.P.) の陽性率を検討した。胃潰瘍喫煙群の H.P. 陽性率は非喫煙群に比し有意に低かったのに対し、十二指腸潰瘍喫煙群の H.P. 陽性率は非喫煙群と同様に高かった。胃潰瘍では H.P. のみならず喫煙も発症要因になっていると考えられた。

胃粘膜アルコール脱水素酵素 (σ -ADH) の分子生物学的研究の過程で、Helicobacter Pylori (HP) にも特有の ADH (HP-ADH) が存在し、HP-ADH が亜硝酸ビスマスなどの抗 HP 剤とされる薬物により活性阻害されることを明らかにした。抗 HP 剤の有効性は urease 活性阻害率で検討されているが、ADH 活性阻害からの検討から、新たな抗 HP 剤の選択できる可能性が考えられた。

大腸：粘膜内癌部の残存している大腸 sm 癌を NPG-Ca, PG-Ca の 2 群に分け、粘膜内病変と sm 浸潤病変における遺伝子変化と細胞増殖能について検討した。NPG-Ca は PG-Ca より粘膜内癌部でも sm 浸潤部と同様に DCC 遺伝子が高度に欠失していた。p53 蛋白は NPG-Ca において高頻度に過剰発現をしていた。

粘膜内癌部の増殖細胞は NPG-Ca で小病変から全層性分布がみられた。

II. 肝臓に関する研究

肝循環：門脈圧亢進症の治療では、胃・食道静脈瘤対策として β -blocker 単独長期投与の出血予防効果を明らかにした。

肝炎・肝硬変：自己免疫性肝炎における肝内浸潤リンパ球 T 細胞受容体 β 鎖可変部領域 (TCRV β) 遺伝子発現を検討し、TCRV β の遺伝子発現は同一症例でも病期や治療により変化することを示した。

B 型慢性肝炎で HBs 抗原、抗体ともに陽性となる症例では、感染 HBV の HBs 抗原をコードする遺伝子の a 決定領域にアミノ酸置換を伴う変異が多く認められた。

急性増悪の後、HBs 抗原の自然消失と HBVDNA の陰性化を示し、臨床的に自然治癒と判断される例が認められ、HBV ウイルス遺伝子解析により S 遺伝子の数箇所に特徴的な変異が認められた。

C 型慢性肝炎 (CHC) では門脈域内にリンパ濾胞様構造を高頻度に認め、同部には自己抗体産生細胞とされる CD5 陽性 B 細胞が高頻度に検出され、患者の末梢血でもこの細胞が加齢とともに増加していることを示し、CHC の自己抗体産生や高 γ グロブリン血症にこの細胞の関与が示唆された。CHC の治療に用いられるウルソデオキシコール酸 (UDCA) は活性化リンパ球のアポトーシスを抑制することを示した。

CHC の IFN 治療効果はウイルスの遺伝子型とウイルス量に影響されるが、IFN 治療効果が期待される低ウイルス量の 1b 型症例の IFN 治療効果予測には治療前の患者血清中の IL-1ra が低値であることが重要であり、また IFN 治療の著効例を早期に知る方法として、IFN2-4 週連投中に HCV-RNA が陰性化することが必要条件であること、血清 ICAM-1 濃度が低下することが有用であることを示した。

胆管結紮による肝線維化モデルから分離した活性化伊東細胞においては、RA, RAR, RXR の低下により、肝線維化に強く関与する TGF β の trans-activate 作用を有する transcription factor の一つである AP-1 活性が増加し、TGF β の発現の増強を介して線維化が起こることを実証した。

肝細胞癌：C 型肝硬変における肝癌合併を促進する因子である genotype 1b と飲酒継続が重なると、

10年で全例が肝癌に進展することを明らかにした。

肝細胞癌に高頻度に発現している *mdr1* 産物 P 糖タンパクの発現調節に、*p53* タンパクの関与を示す報告がなされているが、ヒト肝細胞癌材料連続切片上での両タンパクの局在を免疫組織化学的に検索した結果からは、ヒト肝細胞癌では両タンパク相互間の関わりは明らかでないことを示した。

肝細胞癌の長期無再発要因を明らかにするため、5年以上無再発の6例を検討し、治療要因として肝切除が、ほかの要因として肝炎沈着が寄与していることを示した。

肝癌における integrin subfamily の $\alpha 1-6, \alpha v, \alpha IIb, \beta 1, \beta 3$ subunit の各抗体を用いて免疫染色し、肝細胞癌においては $\alpha 1, \alpha 3, \alpha 5, \alpha 6, \alpha v$ および $\beta 1$ と $\beta 3$ の組み合わせにより病理形態学的に診断困難な細小肝細胞癌の診断の一助になる可能性を指摘した。

感光色素製剤 NK-4 は強力なマクロファージ活性化作用を有し種々の生物活性を示す。NK-4 で処理された BALBc マウスでは移植された Colon26 の有意な発育抑制と担癌マウスの生存期間の延長が認められた。大腸癌の術後肝転移などの予防に有効な治療法となる可能性が示された。

アルコール性肝障害：アルコール性肝硬変になりやすい遺伝的背景として、*ADH2²*, *ALDH2²*, *P450II 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。さらに *IL-1* 分泌能に関与する *IL-1 receptor antagonist (IL1-RA)* 遺伝子多型について検討し、本邦健常例における *IL-1RA* 遺伝子多型は欧米例と著しく異なっているが、*IL1-RA heterozygote* がアルコール性肝硬変で多いことを明らかにした。

アルコール性肝障害における transferrin の糖鎖変異を詳細に検討し、血清 CDT は単にシアル酸のとれた糖鎖変異ではなく、糖鎖そのものが形成不全になっていることを明らかにした。すべての糖蛋白糖鎖について普遍的に生じているかを検討中である。

アルコール性肝炎における血清 TNF レセプター、nuclear matrix-41 濃度の検討から、アルコール性肝炎における apoptosis の関与の可能性を指摘した。

肝障害機序：肝虚血再灌流肝障害における、*IL-8* タンパクと mRNA の発現動態が明らかにされ、*IL-8* タンパクは肝阻血早期に肝細胞に発現するが、再灌流後にはその発現は類洞細胞に著しくなり、その時期に一致して mRNA の発現も増加することが示

された。またこの肝障害は摘脾や TNF 抑制作用を有する E-3330 投与により抑制されることが明らかにされた。

人工肝：ラジアルフロー型バイオリアクターを用いた肝由来細胞株の高密度大量培養を行い、これを用いた人工肝補助装置開発のための研究を行っている。

III. 胆嚢・胆管

1988年から1993年までの6年間にESWLを施行した胆嚢胆石患者89症例中経過観察可能であった63症例について長期予後を検討した。ESWL施行前に腹痛などの症状を認めた症例の83.8%が無症状化し、症状が増悪する例はなかった。症状が消失しなかった例について検討したところ、胆石の大きさやUDCAの投与の有無とは関連しなかった。ESWL後のUDCA投与は胆石破砕片の減少・消失には有効であった。

IV. 脾臓

アルコール性慢性肝炎においては、*ADH2²* allele genetic risk factorであることを報告した。

V. 神経

日本コーリン社製 ABPM630 を用いて、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。

研究業績

I. 原著論文

1. 消化管に関する研究

- 1) 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). 粘膜内増殖様式からみた大腸粘膜下浸潤における遺伝子異常. 医学のあゆみ 1996; 176: 952-5.
- 2) Taniguchi Y*, Katsumata Y*, Koido S, Suemizu H*, Yoshimura S*, Moriuchi T*, et al. (*Fac. of Med., Univ. of Tokai). Cloning, sequencing, and chromosomal localization of two tandemly arranged human pseudogenes for the proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Mamm Genome 1996; 7: 906-8.

2. 肝臓に関する研究

- 1) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. (パネルディスカッション) 自己抗体陽性C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法. 肝臓 1997; 38: 190-1.
- 2) 銭谷幹男, 高橋宏樹, 都野晋一, 新 智文, 深田弘幸, 原 正樹ほか. (シンポジウム) 肝炎ウイルス感染

- における Liver autoreaction. 日臨免疫会誌 1996; 19: 614-7.
- 3) 伊坪真理子, 坂口正巳, 島田紀朋, 小池和彦, 奥田丈二, 榎本康之ほか. 細小肝細胞癌に対する抗癌剤混和リピオドール併用動注肝動脈塞栓療法の治療成績. 日癌治療会誌 1996; 31: 349-55.
- 4) 伊坪真理子, 戸田剛太郎, 羽野 寛. 肝細胞癌における P 糖タンパクの発現と p53 の関与—免疫組織化学的検討—. 肝臓 1996; 37: 350-1.
- 5) 山内眞義, 島田青佳, 戸田剛太郎. 肝疾患と血清可溶性 Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1). 臨消内科 1996; 11: 135-9.
- 6) 山内眞義, 武田邦彦, 西川文則, 川嶋 治, 高木 優, 坂本和彦ほか. HCV-RNA (アンプリコア定性) が陰性を示し, 競合定量法が高濃度を示した genotype 2a 型 C 型慢性肝炎の 2 例. 臨消内科 1997; 12: 129-32.
- 7) 中島尚登, 高松正視, 瀬嵐康之, 川嶋 治, 坂本和彦, 高木 優ほか. 肝硬変における赤血球内 ATP と ENERGY CHARGE の変動について. 日臨代謝会記録 1996; 33: 73.
- 8) 原 正樹. 慢性ウイルス性肝炎における C3d 結合血中免疫複合体の検討. 慈恵医大誌 1996; 111: 307-21.
- 9) 水原裕治. 原発性肝細胞癌における integrin subfamily の免疫組織学的検討および血清濃度の意義に関する研究. 慈恵医大誌 1997; 112: 255-64.
- 10) 奥秋 靖. 阻血再灌流肝における肝障害機序—サイトカイン関与の検討—. 慈恵医大誌 1997; 112: 47-59.
- 11) 奥秋 靖, 宮崎 寛, 深田弘幸, 大川康彦, 穂苅厚史, 都野晋一ほか. 阻血再灌流誘導急性肝障害に対する (E)-3-[2-(5,6-Demethoxy-3-methyl-1,4-benzoquinonyl)]-2-nonyl propenoic acid の効果. 医学と薬学 1996; 35: 703-9.
- 12) 深田弘幸, 高橋宏樹, 相沢良夫, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. C 型慢性肝炎および自己免疫性肝炎における抗核抗体対応抗原の疾患特異性に関する検討. 消化器と免疫 1996; 32: 131-4.
- 13) 井上貴博, 山内眞義, 高松正視, 瀬嵐康之, 高木 優, 坂本和彦ほか. アルコール性肝障害における血清 transferrin の糖鎖変異に関する研究. アルコールと医学生物学. 1996; 16: 128-32.
- 14) 島田青佳, 山内眞義, 水原裕治, 前澤良彦, 戸田剛太郎. アルコール性肝炎における血清可溶性 TNF リセプター濃度と ICAM-1 濃度の意義. アルコールと医学生物学 1996; 16: 133-6.
- 15) 蔵本 暁. 自己免疫性肝炎における肝内浸潤リンパ球 T 細胞受容体 β 鎖可変部領域 (TCRV β) 遺伝子発現に関する検討. 慈恵医大誌 1996; 111: 927-41.
- 16) Itsubo M, Toda G. Immunohistochemical Study of p-glycoprotein and mutant p53 protein in hepatocellular carcinoma from the viewpoint of modulation of transcriptional activity of MDR1 gene. Int Hepatol Commun 1996; 5: 317-25.
- 17) Yamauchi M, Maezawa Y, Satoh S, Mizuhara Y, Toda G. Genetic polymorphism of the rat aldehyde dehydrogenase 2 and the severity of experimental alcohol-induced liver damage. Int Hepatol Commun 1996; 5: 143-9.
- 18) Matsuura T, Zhao Z, Ross C. N-(4-Hydroxyphenyl)-retinamide increases lecithin: Retinol acyltransferase activity in rat liver1,2. J Nutrition 1996; 126: 2474-80.
- 19) Ohkawa Y, Takahashi H, Zeniya M, Aizawa Y, Sakaguchi M, Toda G. Changes of the serum level of IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) in the patients with type C chronic hepatitis during interferon therapy. Int Hepatol Commun 1996; 5: 274-81.
- 20) Okuaki Y, Miyazaki H, Zeniya M, Ishikawa T, Ohkawa Y, Tsuno S, Sakaguchi M, Hara M, Takahashi H, Toda G. Splenectomy-reduced hepatic injury induced by ischemia/reperfusion in the rat. Liver 1996; 16: 188-94.
- 21) Inoue T, Yamauchi M, Toda G, Ohkawa K. Microheterogeneity with concanavalin a affinity of serum transferrin in patients with alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20: 363A-5A.
- 22) Sakamoto K, Yamauchi M, Maezawa Y, Toda G. Enhanced expression of type III γ -glutamyl transpeptidase messenger RNA in alcohol-fed rat liver. Int Hepatol Commun 1996; 5: 259-65.
- 23) Aizaki H*, Saito A**, Kusakawa I**, Ashiwaru Y***, Nagamori S, Toda G, et al. (*National Institute of Health, **St. Luke's Hosp, ***Mitsubishi Yuka Bio-clinical Laboratories). Mother-to-child transmission of a hepatitis C virus variant with an insertional mutation in its hypervariable region. J Hepatol 1996; 25: 608-3.

II. 総 説

- 1) 戸田剛太郎. 医学と医療の最前線 肝細胞癌の分子生物学・診断・治療. 日内会誌 1997; 86: 146-53.
- 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) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎と C 型肝炎. 肝臓病学の進歩 1996; 22: 42-50.
- 4) 伊坪真理子. P 糖タンパクの基礎とその臨床応用.

免疫・腫瘍核医学 1996; 11: 49-52.

- 5) 山内眞義, 井上貴博, 瀬嵐康之, 島田青佳, 西川文則, 戸田剛太郎. 肝臓の病態と疾患 アルコールと肝臓 生化学的診断. 肝・胆・膵 1996; 32: 705-13.
- 6) 山内眞義. アルコール性肝障害の診断基準, 病型分類. 臨消内科 1996; 11: 1415-20.
- 7) 相澤良夫, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎; 臓器特異的自己免疫疾患の成立機構—最近の動向—. 炎症と免疫 1996; 4: 29-37.
- 8) 鳥居 明, 田中文彦, 戸田剛太郎. 便通異常への診断的アプローチ. 臨成人病 1996; 26: 1189-93.
- 9) 渡辺文時, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎の病態診断と対策. Medical Practice 1996; 13: 1395-1400.
- 10) 高橋宏樹, 戸田剛太郎. LKM 抗体. 内科 1996; 77: 1082.

III. 学会発表

- 1) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. (パネルディスカッション) 自己抗体陽性 C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法. 第 32 回日本肝臓学会総会. 神戸. 4 月. (肝臓 1997; 38: 190-1)
- 2) 前澤良彦, 山内眞義, 水原裕治, 坂本和彦, 川嶋 治, 武田邦彦ほか. (プレナリーセッション) 大酒家食道癌におけるアルコール代謝関連酵素遺伝子多型. 第 82 回日本消化器病学会総会. 神戸. 4 月.
- 3) 柴本由香, 高木一郎. (ワークショップ) 腹部超音波検査法による胆泥の画像診断について. 第 32 回日本胆道学会総会. 神戸. 4 月.
- 4) Karasawa T, Shimada N, Kuramoto A, Okawa Y, Takahashi H, Watanabe F, et al. HBV variants with amino acid substitutions in the 'a' determinant region in adult HBV carriers who are seropositive for both HBsAg and antiHBs. IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Rome. Apr.
- 5) Ohata M, Lin M, Satre M, Tsukamoto H. Enhanced AP-1 activity in vivo activated hepatic stellate cells: Diminished antagonism by rar and RXR? Digestive Disease Week and the 96th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association (AGA). San Francisco. May.
- 6) 伊坪真理子. (教育講演) P 糖タンパク野基礎とその臨床応用. 第 21 回免疫・腫瘍核医学研究会(旧称: 免疫核医学研究会). 東京. 7 月.
- 7) 相沢良夫, 戸田剛太郎. (ワークショップ) 最近の自己免疫性肝炎 (AIH) の動向とその臨床像. 第 38 回日本消化器病学会大会. 横浜. 9 月.
- 8) 安部 宏, 大川康彦, 高橋宏樹, 相沢良夫, 小野田泰, 大谷真也ほか. (プレナリーセッション) C 型慢性

肝炎のインターフェロン治療効果予測因子としてのインターロイキン-1 レセプターアンタゴニストの意義. 第 38 回日本消化器病学会大会. 横浜. 9 月.

- 9) 銭谷幹男, 相澤良夫, 高橋宏樹, 戸田剛太郎ほか. (シンポジウム) 肝炎ウイルス感染における liver autoreaction. 第 23 回日本臨床免疫学会. 東京. 9 月. [日本臨床免疫学会雑誌 1996; 19: 614-7]
- 10) Itsubo M, Hokari A, Sakaguchi M, Onoda Y, Abe H, Toda G, et al. Outcome of intra-arterial infusion of lipiodol-dissolved Zinostatin Stimamer (SMANCS) in hepatocellular carcinoma. 10th Asian-Pacific Congress of Gastroenterology. Yokohama. Sept.
- 11) Yamauchi M, Takahashi A, Shimada S, Inoue T, Nakajima H, Toda G. High prevalence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with genotype 1b of hepatitis C and habitual alcohol intake. The First International Symposium on Viral Hepatitis. Chairo. Sept.
- 12) Shimada S, Yamauchi M, Inoue T, Takahashi A, Toda G. A prediction of efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C by decrease in serum ICAM-1 levels after the start of therapy. The First International Symposium on Viral Hepatitis. Chairo. Sept.
- 13) Takahashi A, Yamauchi M, Shimada S, Inoue T, Mizuhara Y, Nakajima H, et al. Prediction of interferon responsiveness in patients with chronic hepatitis C by disappearance of HCV RNA 2-4 weeks after the start of therapy. The First International Symposium on Viral Hepatitis. Chairo. Sept.
- 14) Matsuura T, Kawata M, Hasumura S, Nagamori S, et al. Establishment of hepatic sinusoidal endothelial cell line from the immortal mouse. 8th International Symposium on Cell of the Hepatic Sinusoid. France. Sept.
- 15) 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. (ワークショップ) 自己免疫性肝炎における治療の現状. 第 31 回日本肝臓学会東部会. 東京. 11 月.
- 16) Zeniya M, Watanabe F, Urano Y, Kato A, G. Toda. UDCA-equivalent increase in bilirubin secretion by folic acid on cholestasis. Forty-seventh American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Chicago. Nov.
- 17) Zeniya M, Ohkawa Y, Takahashi H, Aizawa Y, Toda G. Increased serum level of Interleukin-1 receptor antagonist correlates with efficacy of interferon therapy and HCV-RNA level in chronic hepa-

- titis C. Forty-seventh American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Chicago. Nov.
- 18) Okuaki Y, Zeniya M, Miyazaki H, Fukata H, Aizawa Y, Takahashi H, et al. The critical role of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) in ischemia/reperfusion induced liver injury. Forty-seventh American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Chicago. Nov.
- 19) 都野晋一, 伊坪真理子. (ワークショップ) 高度進行肝細胞癌の予後からみた IVR の適応. 第 16 回日本画像医学会総会. 東京. 3 月.
- 20) Takahashi H, Zeniya M, Toda G. IL-1 receptor antagonist as a predictor for effectiveness of interferon treatment. The 1st Europe and Japan Meeting on Hepatitis Research. Kyoto. Mar.
- 郎, 井上恭一*** (***) 関西医大第三内科), 佐藤俊一(岩手医大第一内科). 難治性肝疾患の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患に関する疫学研究班 平成 8 年度研究業績集 23-27.
- 2) 永森静志. バイオ人工肝補助装置のマイクロ化の開発医用マイクロマシン技術開発研究 (厚生科学研究費補助金, 医用マイクロマシン技術開発研究事業研究報告書), 1996: 183-96.
- 3) 本間 定, 唐沢達信, 河辺朋信, 島田青佳, 小井戸薫雄, 相沢良夫ほか. S 遺伝子変異株が検出され急性増悪後に HBs 抗原が持続陰性化した pre-C 変異型 B 型慢性肝炎の 1 例. 肝臓 1996; 37: 632-7.

IV. 著 書

- 1) Toda G. Immunogenetics of autoimmune hepatitis in Japanese. In: McFarnece IG, Williams R, eds. Molecular basis of autoimmune hepatitis. Heidelberg: Springer-Verlag, 1996: 129-41.
- 2) 戸田剛太郎. 肝細胞・胆管細胞障害のメカニズム 自己免疫性肝炎における肝細胞障害機序. 戸田剛太郎, 大久保昭行, 木村 健, 井廻道夫編. 消化器診療ブライテイス 14 自己免疫性肝疾患. 東京: 文光堂, 1996: 34-40.
- 3) Aizawa Y, Zeniya M, Takahashi H, Toda G. Pattern of immune response and the efficacy of IFN therapy in chronic hepatitis types C (CHC). In: Yamanaka M, Okabe K, Toda G, Zeniya M, Takikawa H, Suemori S, eds. Progress in Hepatology: Interferon Therapy on Chronic Hepatitis C; vol. 2. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1996: 39-54.
- 4) Takahashi H and Zeniya M. The Japanese animal models of autoimmune hepatitis. In: McFarnece IG, Williams R, eds. Molecular basis of autoimmune hepatitis. Heidelberg: Springer-Verlag, 1996: 165-76.
- 5) 山内真義. 肝硬変・肝腫瘍. 酒井 紀ほか編. 認定医・専門医のための内科学レビュー '96. 東京: 総合医学社, 1996: 99-104.

V. その他

- 1) 森 満(佐賀医科大地域保健科学), 玉腰暁子*, 小嶋雅代*, 川村 孝*, 大野良之* (*名古屋大予防医学), 白鳥康史**, 小俣政男** (**東大第 2 内科), 戸田剛太

内科学講座第2

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席)	感染症，化学療法
助教授：柴崎 敏昭 (兼任)	腎臓病学，検査医学
助教授：細谷 龍男	尿酸代謝，腎臓病学
講師：豊原 敬三 (兼任)	神経内科学
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
講師：徳留 悟朗	高血圧，腎臓病学
講師：金井 達也	腎臓病学
講師：久保 仁	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) 本症患者の腎生存率について自験 748 例の長期予後の検討から、25 年で 62% に低下することを明らかにした。(2) 本症の成因の検討から、本症患者の T 細胞は自己免疫形質を有し、ヘルパー T 細胞 2 から産生される IL-4 を中心としたサイトカインが IgA の高産生性に関与し、糸球体病変の形成に重要な役割を果たすことを明らかにした。(3) 本症のサイトカイン受容体の研究では、糸球体細胞障害に Jak3 を介する IL-4 のシグナル伝達系が関与することを示唆した。(4) メサンギウム細胞の形質変換の指標である平滑筋型 α -アクチン (α -SMA) の腎組織内発現を検討し、糸球体内 α -SMA 陽性群では陰性群に比し、尿蛋白排泄量、M-CSF の糸球体内発現強度、メサンギウム基質増生指数が有意に高く、経過中透析に移行した症例の割合は、糸球体内 α -SMA 陽性群で 85% と、陰性群 33% に比し有意に高率であった。

糖尿病性腎症の増悪に関与する ACE 遺伝子の研究：罹患期間 10 年以上の糖尿病症例 168 例を対象

とし、ACE の遺伝子多型と糖尿病性腎症の進展増悪との関連を検討した。ACE の遺伝子多型は糖尿病性腎症の進展増悪の危険因子のひとつと考えられ、DD 遺伝子型をもつ患者では、とくに早期に末期腎不全に進行することが示唆された。

NSAIDs における腎障害機序の解明：同じ酸性の NSAIDs でありながら、腎障害性に差が生じるかを検討するため、NSAIDs による腎尿細管障害性を luciferin-luciferase を用いた系で評価し、メフェナム酸はインドメサシンより明らかに腎障害性が強いことが *in vitro* でも裏付けられた。

腹膜透析に関する研究：長期腹膜透析治療における重要な課題である腹膜機能の劣化の機序について検討し、腹膜における advanced glycosylated end-products (AGEs) の蓄積によるさまざまな cytokines の活性化を介した線維芽細胞の増殖が生じていることを明らかにした。すなわち腹膜機能の劣化の程度と腹膜において免疫組織学的に証明される AGEs の多寡とが明白な相関があることを示した。

腎生理に関する研究：血清カリウムイオンの調節メカニズム、とくにイオン・チャンネルを介した系については未知の分野であったが、本チャンネルが尿細管腔側の pH の変動により活性化されることを rabbit cortical collecting duct から得られた培養細胞系を用いて明らかにした。

II. 高血圧に関する研究

高血圧の成因の一つとしてあげられている内因性ジギタリス様物質 (EDLF) の本体であるウアバインを用いて、ヒト血小板を用いて細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度、細胞内貯蔵 Ca^{2+} 濃度、 Ca^{2+} influx に対する作用を検討した。ウアバインは Na^+-K^+ ATPase 阻害作用により細胞内の貯蔵 Ca^{2+} を増大させたが、 Ca^{2+} influx は有意に抑制され、この Ca^{2+} flux の変動に細胞内貯蔵 Ca^{2+} 量の増大による store-regulated Ca^{2+} influx entry 機構の関与が示唆された。

本態性高血圧症患者での運動時微量アルブミン尿 (mAlb) 出現とその意義：トレッドミル負荷試験 (TMET) による尿中 mAlb 排泄の動態を観察し、腎以外に心血管合併症と関連が見られるかについて検討した結果、顕性蛋白尿を有さない未治療本態性高血圧症患者でも正常血圧対照群と比較し、TMET により有意に尿中 mAlb 排泄の増加を認めた。TMET 前の尿中 mAlb 排泄の少ない症例においても心筋肥大、高血圧性眼底変化を伴うものは Δ mAlb が大きかった。これらの成績は、TMET 前後での Δ mAlb が心血管合併症の指標としても有用で

あることを示唆した。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

虚血再灌流組織障害における xanthine oxidase (XO) の役割: McCord は虚血再灌流障害の原因として xanthine dehydrogenase (XDH) が XO に変換され、変換された XO により hypoxanthine が xanthine, 尿酸に代謝されるときに superoxide radical が大量に発生し、組織障害を起こすとする仮説を検証するために、ラット腎を用い阻血再灌流時における腎組織内の purine nucleotide の含量, XDH と XO の活性と蛋白量を経時的に測定した。その結果、腎組織内の XDH, XO 活性や XDH/XO 比は再灌流後 24 時間まで有意の変化を認めず, McCord の仮説は否定的であった。

xanthine 尿症タイプ 1 の遺伝子解析: xanthine dehydrogenase の単独欠損症 4 例の xanthine 尿症患者の遺伝子解析を行い, xanthine dehydrogenase 遺伝子自体に異常があることを明らかにした。3 例 (2 人は兄弟例) が同じ点変異を持ち, 1 例は 1 塩基の欠損によるフレームシフトをおこしていた。

IV. 臨床細菌学に関する研究

薬剤感受性検査の迅速化: 細菌の薬剤感受性検査として luciferin luciferase を用いた菌体内 ATP 測定法による最小発育阻止濃度 (MIC) 測定と化学療法学会標準法による MIC 測定を比較検討したところ, 薬剤, 菌種によっては良い一致率を認め迅速診断が可能であることを明らかにした。

マクロライド系抗菌薬の好中球機能に及ぼす影響: マクロライド系抗菌薬が, 低濃度において好中球の遊走能, 貪食能を亢進させることを明らかにし, その機序が細胞内カルシウムの低下による可能性を示唆した。

V. 神経内科学に関する研究

脳梗塞の血液レオロジー: 脳梗塞の血液レオロジー, 血清脂質, 凝固線溶系を ACE 遺伝子の DD 型と ID 型, II 型の 2 群で検討した。DD 型では他型に比して赤血球濾過率が有意に低下し, 線溶系亢進が示唆されたが, 他型では凝固亢進が示唆された。

Myotonic dystrophy (MyD) の遺伝子異常と内分泌障害: MyD の夜間ホルモン分泌動態と遺伝子異常との関連性について, 夜間睡眠中 2 時間毎の血清 ACTH, Corisol, PRL, GH の値と異常遺伝子長 (EF) との相関を解析した。EF は各 ACTH, Corisol, PRL 値とは相関しないが, GH 値とは有意な負の相

関を示した。

VI. 臨床血液学に関する研究

骨髄ストローマ細胞の分化段階における接着分子発現の変動: マウス胚由来線維芽細胞株 C3H10T1/2 の前脂肪細胞や筋芽細胞へ分化過程での接着分子発現の変動を検討した。VCAM-1 と fibronectin は造血支持に重要な役割を果たし, CD34 は未分化なストローマ細胞のみに発現, 分子マーカーとして有用だが, 造血支持には関与しないと考えられた。

ネフローゼ症候群における凝固・線溶: ネフローゼ患者 36 例を対象に, TAT, PIC, fbg, ATIII, Lp (a) などを測定, 凝固・線溶状況を検討した。非寛解期では fbg, Lp(a) が高値で, 逆に PLG, ATIII は低値を示し, 凝固・線溶因子の量的な異常が存在し, 疾患重症度に比例した。

VII. 循環器学に関する研究

維持透析患者における循環器合併症: CAPD における左心血流動態をパルスドプラ法を用い血液透析 (HD) と比較した結果, 左房負荷の程度は HD より軽度であり, このことは CAPD が HD より心行動態的に安定していることを明らかにした。

副交感神経の遮断が循環動態に及ぼす影響: 右心カテーテル法にて検討した慢性脊髄損傷患者において, 前負荷が血圧に与える影響が, 頸損患者では大であり, 副交感神経の遮断レベルで循環血液量の減少が示唆された。

VIII. 内分泌学に関する研究

副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) の心筋に及ぼす影響: PTHrP の心・血管系への作用を知る目的でラット新生仔初代心筋細胞培養系を用いて検討した。PTHrP の心筋細胞への添加は用量反応的に培養液中への ANP および BNP の分泌を促進した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshida H, Mitarai T (Saitama Medical Center), Kawamura T, Kitajima T, Kanai T, Miyazaki Y, et al. Role of deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. J Clin Invest 1995; 96: 2162-9.
- 2) Ikeda M, Murata M*, Miyoshi T*, Tamba K*,

- Muto S*, Imai M* (*Jichi Univ), et al. Transcriptional activation of RACTK1 K⁺ channel gene by apical alkalization in renal collecting duct cells. *J Clin Invest* 1996; 98: 474-81.
- 3) Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y (Saiseikai Central Hospital), Tomonari H, Mitarai T (Saitama Medical Center), Hamaguchi A, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996; 50: 657-64.
 - 4) Yoshida H, Kon V*, Ichikawa I* (*Vanderbilt Univ). Polymorphism of the renin-angiotensin system genes in slowly progressive renal diseases. *Kidney Int* 1996; 50: 732-44.
 - 5) Yokoo T, Kitamura M. Opposite, binary regulatory pathways involved in IL-1-mediated stromelysin gene expression in rat mesangial cells. *Kidney Int* 1996; 50: 894-901.
 - 6) Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K (Sakura National Hospital), Hasegawa T, Takazoe K, Kato N, et al. Immunohistochemical detection of advanced glycation end-products (AGEs) in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 1997; 51: 182-6.
 - 7) Saruta K, Matsunaga T, Kano M, Hoshina S, Ikawa S, Sakai O, et al. Rapid identification and typing of staphylococcus aureus by nested PCR amplified ribosomal DNA spacer region. *FEBS Lett* 1997; 146: 271-8.
 - 8) Ishikawa M, Saito Y*, Miyamoto Y*, Kuwahara K*, Ogawa E*, Nakagawa O* (*Kyoto Univ), et al. cDNA cloning of rat cardiotrophin-1 (CT-1): Augmented expression of CT-1 gene in ventricle of genetically hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Comm* 1996; 219: 377-81.
 - 9) Tojo K, Sato S, Tokudome G, Ohta M, Kawaguchi Y, Sakai O, et al. Stimulation by corticotrophin-releasing factor of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide secretions from cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Comm* 1996; 225: 340-6.
 - 10) Yokoo T, Kitamura M. Gene transfer of interleukin-1 receptor antagonist into the renal glomerulus via a mesangial cell vector. *Biochem Biophys Res Comm* 1996; 226: 883-8.
 - 11) Takahashi T, Shirasawa T*, Miyake K*, Yahagi Y*, Matsumura O* (*Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology), Abe A, et al. Jak3 expression in glomerular epithelia of IgA nephropathy patients. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 517-24.
 - 12) Utsunomiya Y, Omura K, Yokoo T, Imasawa T, Kawamura T, Abe A, et al. Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) enhances proteinuria and recruitment of macrophages into the glomerulus in experimental murine nephritis. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 286-96.
 - 13) Yokoyama K, Yamada A*, Mimura N* (*Toranomon Hospital). Clinical profiles of patients with sarin poisoning after the Tokyo subway attack. *Am J Med* 1996; 100: 586.
 - 14) Omura K, Kawamura T, Utsunomiya Y, Abe A, Joh K, Sakai O. Development of nephrotic syndrome in a patient with acute myeloblastic leukemia after treatment with macrophage-colony-stimulating factor. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 883-7.
 - 15) Kuriyama S, Hopp L (New Jersey Medical School), Yoshida H, Hikita M, Tomonari H, Hashimoto T, et al. Evidence for amelioration of endothelial cell dysfunction by erythropoietin therapy in predialysis patients. *Am J Hypertens* 1996; 9: 426-31.
 - 16) Takazoe K, Abe A, Kawamura T, Watanabe S, Kimura Y, Suzuki M, et al. Persistent renal failure in acute myelomonocytic leukemia—Possible role of massive leukemic infiltration in renal interstitium—. *Nephron* 1996; 73: 728-9.
 - 17) Nakayama M, Yokoyama K, Kubo H, Matsumoto H, Hasegawa T, Shigematsu T, et al. The effect of ultra-low sodium dialysate in CAPD: A kinetic and clinical analysis. *Clin Nephrol* 1996; 45: 188-93.
 - 18) Nakayama M, Nakano H, Yamada K (Sakura National Hospital), Miura Y, Kawaguchi Y, Sakai O. Depressor effect of L-arginine in normotensive patients with end stage renal disease. *Clin Nephrol* 1996; 46: 286.
 - 19) Takazoe K, Shimada T, Kawamura T, Kitajima T, Kimura Y, Joh K, et al. Possible mechanism of progressive renal failure on Crow-Fukase syndrome. *Clin Nephrol* 1997; 47: 66-7.
 - 20) Takazoe K, Nakayama M, Utsunomiya Y, Osaka N, Hayakawa H, Kubo H, et al. Detection of TGF- β 1 in CAPD effluents. *Clin Nephrol* 1997; 47: 67-9.
 - 21) Tojo K, Ohno Y, Kawamura M, Sakai O. Unexplained increase in serum corticosteroid-bind-

ing globulin levels in a patient with chronic thyroiditis, pituitary adenoma and empty sella. *Endocr J* 1996; 43: 665-70.

- 22) Shibasaki T, Matsuda H, Ohno I, Gomi H, Nakano H, Misawa T, et al. Significance of serum lipase in patients with undergoing hemodialysis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 309-14.
- 23) Shibasaki T, Matsumoto F, Gomi H, Ohno I, Ishimoto F, Sakai O. Effects of a hepato-protective agent and a hepato-secreting chelator on cadmium-induced nephrotoxicity in syrian hamsters. *Biological Trace Elem Res* 1996; 52: 1-9.
- 24) Shigematsu T, Kawaguchi Y, Kubo H, Nakayama M, Kato N, Yamamoto H, et al. Low calcium (1.25 mmol/L) dialysate can normalize relative hypoparathyroidism in CAPD patients with low bone turnover. *Advances in PD* 1996; 12: 250-6.
- 25) Saruta K, Hoshina S, Kono M, Kitahara S, Matsunaga T, Hasegawa M, et al. Rapid detection and taxonomic identification of bacteria by two-step polymerase chain reaction. *Jikeikai Med J* 1996; 43: 95-103.
- 26) 内田浩之. 培養血管平滑筋細胞膜 Na^+ , K^+ 輸送系に対するプロスタグランジン I_2 の作用. *日腎会誌* 1996; 38: 399-406.
- 27) 岡部英明. ラット腎虚血再灌流時における xanthine dehydrogenase (xanthine oxidase) の役割. *日腎会誌* 1996; 38: 577-84.
- 28) 佐伯明子, 海渡 健, 小林正之. 慢性腎不全患者の好中球機能障害—接着分子発現および貪食能 dysregulation について—. *日腎会誌* 1996; 38: 585-94.
- 29) 進藤奈邦子. マクロライド系抗菌薬が好中球細胞内カルシウム濃度および細胞機能に与える影響. *日化療会誌* 1997; 45: 15-20.
- 30) 西脇嘉一. ストローマ細胞 (C3H10T1/2) 分化誘導系における細胞表面分子の発現変動に関する研究. *慈恵医大誌* 1996; 111: 895-908.

II. 総 説

- 1) 酒井 紀. IgA 腎症の基礎と臨床. *日内会誌* 1996; 85: 1388-97.
- 2) 酒井 紀. 腎疾患, 特に糸球体疾患における診断と治療の動向. *日内会誌* 1996; 85: 1621-3.
- 3) 吉田正樹. 慢性腎盂腎炎. *日内会誌* 1996; 85: 1694-8.
- 4) 川口良人, 重松 隆. 続発性骨粗しょう症. *日骨代謝誌* 1996; 14: 131-2.

- 5) 酒井 紀. 慢性腎不全の管理と問題点—21世紀へ向けて—. *日本医事新報* 1996; 3774: 7-19.
- 6) 吉田裕明. IgA 腎症の発症と進展, その遺伝的背景をさぐる—病態進展と遺伝的背景—. *医学のあゆみ* 1996; 177: 529-32.
- 7) 川口良人. CAPD における問題点. *腎と透析* 1996; 40: 851-4.
- 8) 本田英比古, 長谷川 節, 吉田裕明. Angiotensin-converting enzyme 遺伝子多型と脳血管障害. *神経内科* 1997; 46: 42-7.
- 9) 川口良人. 糖尿病性腎症の評価とその対策. *総合臨床* 1996; 45: 1741-50.
- 10) 細谷龍男. 痛風腎の診断のすすめ方. *診断と治療* 1996; 84: 801-6.

III. 学会発表

- 1) 酒井 紀. (宿題報告) IgA 腎症の基礎と臨床. 第93回日本内科学会総会. 横浜. 4月.
- 2) Kawamura T, Yoshida H, Hamaguchi A, Utsumomiya Y, Miyazaki Y, Mitarai T (Saitama Medcal Center), et al. Sodium-dependency of urinary protein excretion is a functional parameter for intrarenal angiotensin and a predictor for long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in IgA nephropathy patients. 28th Annual Meeting of American Society of Nephrology. New Orleans. Nov.
- 3) Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Kubo H, Sakai O. Immunohistochemical detection of advanced glycation end-products (AGEs) in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. 28th Annual Meeting of American Society of Nephrology. New Orleans. Nov.
- 4) Yoshida H. *Clinical science symposium* Role of gene polymorphism in polygenic disease: Polymorphism of renin-angiotensin system gene and renal disease. 28th Annual Meeting of American Society of Nephrology. New Orleans. Nov.
- 5) Yamamoto H, Yokoyama K, Hayakawa H, Kato N, Nakayama M, Kubo H, et al. A rapid increase of serum phosphorus directly raises serum parathyroid hormone in patients with chronic failure. 28th Annual Meeting of American Society of Nephrology. New Orleans. Nov.
- 6) Morita T, Hanaoka K, Devidas S*, Sanches MV*, Guggino WB* (*Johns Hopkins Univ). Electrophysiological characterization of maxi K channel: α -subunit in rabbit kidney. 28th Annual

- Meeting of American Society of Nephrology. New Orleans. Nov.
- 7) Utsunomiya Y, Abe A, Takahashi T, Imasawa T, Sakai T, Kawamura T, et al. The role of interaction between glomerular macrophages and mesangial cells in the progression of IgA Nephropathy. 28th Annual Meeting of American Society of Nephrology. New Orleans. Nov.
 - 8) Yokoo T, Kitamura M. C-Jun/AP-1 is a critical determinant of redox-mediated programmed cell death in cultured rat mesangial cells. 28th Annual Meeting of American Society of Nephrology. New Orleans. Nov.
 - 9) Kuriyama S, Tomonari H, Hikita M, Yoshida H, Sakai O. Effective removal of β_2 -microglobulin by polysulfone membrane in short-time hemodialysis. 33rd European Dialysis Transplantation Association. Amsterdam. Jun.
 - 10) Tojo K, Sato S, Tokudome G, Ohta M, Kawaguchi Y, Sakai O, et al. Corticotropin-releasing factor stimulates atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide secretions from neonatal rat cardiomyocytes. 10th International Congress of Endocrinology. San Francisco. Jun.
 - 11) Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Masuoka H, Nishiwaki K, Saeki A, et al. Myelodysplastic syndrome with monosomy 7 apparently increases after treatment of aplastic anemia with combination of G-CSF and cyclosporin. 26th Congress of the International Society Hematology. Singapore. Aug.
 - 12) Toyohara K, Shimojo S (St. Marianna Univ), Honda H, Ebisawa T, Hasegawa T, Sakai O. The pharmacological effects of L-dopa on the cerebral high-energy metabolism in patients with vascular Parkinsonism evaluated by ^{31}P -magnetic resonance spectroscopy-with a special reference to the L-dopa therapy. 3rd World Stroke Congress. Munich. Sep.
 - 13) Shimada T, Kawamura T, Kanai T, Utsunomiya Y, Takazoe K, Yoshida H, et al. Long-term prognosis of IgA nephropathy in Japan. 7th International Symposium on IgA Nephropathy. Singapore. Oct.
 - 14) Numata M, Kawaguchi Y, Shigematsu T, Kubo H, Nakayama M, Yamamoto H, et al. Measurement of lean body mass (LBM) with dual energy X-ray absorptiometry (DXA), its pitfall in CAPD patients. 17th Annual Conference on CAPD. Denver. Feb.
 - 15) Saji M, Hosoya T, Ichida K, Tabe A, Okabe H, Hikita M, et al. Adequate dosage of allopurinol in patients with renal insufficiency. 8th Asia Pacific League of Arthritis and Rheumatology. Melbourne. Apr.
 - 16) 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 Annual Conference on Peritoneal Dialysis. Seattle. Feb.
 - 17) Shimada T, Ross AC*, Brouillette W**, Muccio DD**, Matsuura T (*Penn State Univ, **Univ of Alabama). Natural and synthetic retinoides induce hepatic lecithin:retinol acyltransferase (LRAT) activity in vitamin-A deficient rats. Experimental Biology (FASEB). Washington DC. Apr.
 - 18) Yoshikawa K, Saruta K, Sakamoto M, Shindo N, Nakazawa Y, Maezawa H, et al. Clinical investigation of the cases with chronic renal failure and bacterial pneumonia. 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong. Jun.
 - 19) 酒井 紀. (教育講演) 高齢者の腎機能. 第39回日本腎臓学会学術総会. 倉敷. 5月.
 - 20) 川口良人, 和田孝雄(稲城市立病院). (シンポジウム) 糖尿病性腎症透析患者の問題点と対策. 第41回日本透析医学会総会. 名古屋. 7月.

IV. 著 書

- 1) 酒井 紀. IgA腎症におけるJAKチロシンキナーゼの役割. 酒井 紀編. 平成7・8年度科学研究費補助金(一般研究C)研究成果報告書. 東京, 1997.
- 2) 酒井 紀. 代謝性骨疾患の病態生理解明に関する研究. 酒井 紀編. 平成6・7年度学内共同研究報告書. 東京, 1996.
- 3) 川口良人. 腎移植. 酒井 紀編. 腎臓病臨床ガイドライン. 東京: 中外医学社, 1996: 226-8.
- 4) 北島武之. 妊娠と腎. 酒井 紀編. 腎臓病臨床ガイドライン. 東京: 中外医学社, 1996: 351-8.
- 5) 大野岩男. 膠原病による腎障害. 高橋隆一編. 180 専門家による私の処方. 東京: 日本医事新報社, 1996: 342-5.

V. その他

- 1) 川口良人. 腎不全の病態と治療に関する研究. 黒川清編. 平成8年度厚生科学研究長期慢性疾患総合研究事業慢性腎不全研究報告書. 千葉, 1997: 21-3.
- 2) 細谷龍男, 疋田美穂. 肥満と尿酸代謝. 井上修二編.

厚生省肥満に関する疫学的研究平成8年度報告. 東京, 1997: 83.

- 3) 川村哲也, 宇都宮保典, 阿部 文, 酒井 紀. IgA腎症におけるメサングウム細胞および間質尿細管細胞の形質転換の意義とステロイド治療の効果について, 堺 秀人編. 平成8年度厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究報告書. 東京, 1997: 47-55.
- 4) 吉川晃司, 相楽裕子(横浜市立市民病院). 当院で経験した HIV 抗体陽性の赤痢アメーバ症の6例. 木村哲編. 平成8年度健康保持増進のための健康管理・免疫低下防止研究事業研究報告書. 東京, 1997: 186-90.
- 5) 柴崎敏昭, 石本二見男, 大野岩男, 福本正勝, 吉田稔*, 鯨岡 徹* (*聖マリアンナ医大). 近位尿細管初代培養細胞におけるギャップ結合に対するカドミウムの影響. 柴崎敏昭編. 平成8年度環境庁重金属の健康影響に関する総合研究報告書. 東京, 1997.

内科学講座第3

教授: 酒井 紀 (兼任)	腎臓病学
教授: 小山 勝一	糖尿病・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・疫学
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: 持尾聰一郎	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: 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出向中)	消化器病学
講師: 西野 博一	消化器病学
講師: 宇都宮一典	糖尿病学

研究概要

I. 糖尿病に関する研究

IDDMの疫学研究を継続して行い, 予後因子について国際間の比較を行った。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。インスリン抵抗性に関する研究については, 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。また, 臨床の上でも検討を加えた。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について基礎的および臨床的研究を進めている。

II. 血液レオロジーに関する研究

糖尿病における血液凝固, 血小板およびレオロジーに関する研究を行っている。糖尿病における好中球および血小板の活性化とフリーラジカル産生をみるため全血凝集能測定装置を用いて血小板による好中球凝集能とルミノール発光を同時に測定し, 糖尿病の病態との関連を検討した。糖尿病では好中球,

血小板相互作用による好中球凝集とフリーラジカルの産生は増加していることが認められたが、産生増加の機序として血糖、HbA1c 以外の関与が考えられ現在検討中である。また、新型赤血球変形能測定装置を用いて、各種の溶血性貧血や糖尿病における赤血球の変形能の変動について検討した。さらに、インスリン抵抗性と線溶系因子との関連についても検討を行っている。

III. 臨床免疫学的研究

1) 細胞電気泳動の臨床的研究を行っているが、本年はドイツ Rostock t W, Schutt 博士と共同研究を行った。SLE 患者赤血球の電気泳動度の変化と赤血球膜の glycerol 抵抗性の関係を検討した。2) 慢性疲労症候群の臨床像の検討を厚生省研究班の一員として行っている。病因本態不明の本症候群の病型分類と重症度の判定法を提案した。3) 膠原病患者血清中の抗大腸菌抗体の意義について検討している。RA と SLE などの非 RA で比較し、RA では有意に高かった。4) 膠原病・リウマチ疾患の臨床的研究を行っている。

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腫瘍系（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ー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

循環器疾患を中心とした臨床研究および基礎研究を行っている。1) 糖尿病における心臓障害 diabetic heart: 冠状動脈予備能および心筋ポリアミンの動態からの検討を行っている。冠予備能は、現在までのところ低下傾向はあるものの有意な差は得られていない。心筋ポリアミン濃度の低下が認められ、この原因の解明を細胞内伝達系の異常ととらえ検討している。2) 心肥大: 細胞内情報伝達系の面から検

討している。特に Ras signaling pathway に注目し、近年情報伝達系に関与していることが明らかになったオルニチン脱炭酸酵素のこの情報伝達系への関与を検討している。3) 下肢動脈硬化: 近年増加してきたこの疾患を早期発見するために、理学的所見の感度と特異性を検討している。

VI. 臨床薬理学的研究

高血圧、高脂血症を中心にインスリン抵抗性症候群に関する研究を薬物治療学研究室との共同研究により行っている。高血圧患者におけるインスリン抵抗性について血小板内 Ca^{2+} 動態から検討し、インスリンによるブドウ糖の取り込み以外にもインスリン抵抗性の存在が示唆された。さらに血小板凝固能に与える影響も検討した。降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響については α , β 遮断薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬との無作為化比較試験を行った。また、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。

VII. 消化器病に関する研究

消化器疾患の臨床研究に関しては、消化管病変、膵疾患の診断および治療に重点をおき、特に X 線、内視鏡診断を用いた早期消化器癌の解析に最善を尽くしている。基礎的研究に関しては、急性および慢性膵炎の発症および進展機序を 1) 膵超微形態学による膵消化酵素の分泌機構と活性化機序 2) 膵腺房細胞におけるペプチド (Bombesin, CCK) 刺激下の Signal transduction 3) 膵微小循環の観点より研究している。これらが認められ、第 6 回国際微小循環学会 (96 年 8 月 ミュンヘン) での Symposium “The Microcirculation in the Pancreas Related to Function” の organizer, chairperson としてその役割を果たした。これらの分野での研究が、多くの病態の解明に寄与するものと考えている。特に急性膵炎発症機序については、従来の仮説にとらわれない新しい考え方で、現在混沌としている発症論を整理していきたい。

VIII. 臨床神経学的研究

Actigraphy を用いてパーキンソン病患者の振戦による運動量を簡便かつ定量的に評価する方法を開発した。臨床的に観察した振戦の重症度と相関関係が認められた。また、熱流を用いた新しい皮膚温度感覚検査法を開発し、糖尿病性神経障害患者での冷覚および温覚感覚閾値を検討した。糖尿病患者では

健常者に比較して冷覚と温覚の閾値が上昇しており, small fiber neuropathy を認めた。さらに, 相貌刺激による視覚性事象関連電位の記録方法を開発し, 脳血管性痴呆患者, パーキンソン病患者を対象に視覚性認知機能に関する神経生理学的検討を行った。臨床的に幻視を伴う病例では視覚性認知機能の障害されている可能性が示唆された。

IX. 代謝に関する研究

1) 糖尿病の味覚障害と血中, 尿中の亜鉛濃度変化との関係を見てみる。2) 糖尿病および脂質代謝におけるレチノイドとインスリンレベルの相関関係からインスリン作用不足の因子の分析を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Utsunomiya K, Yoshizawa N, Nomura K, Ohta H, Kurata H, Ikeda Y. The preventive effect of chronic exercise training on the development of glomerular structural abnormality in streptozotocin-diabetic rats. In: Kawamori R, Vranic M, Horton E.S. Kubota M, eds. Glucose fluxes, exercise and diabetes. London: Smith-Gordon, 1995: 107-10.
- 2) 根本昌夫, 森 豊, 横山淳一, 西村正彦* (*浜松医科大学), 田嶋尚子, 磯貝行秀. NOD マウスの糖尿病発症に及ぼす食物繊維の影響について. 糖尿病 1996; 39: 349-54.
- 3) Matsushima M, Shimizu K, Maruyama M, Nishimura R, LaPorte R* (*Pittsburgh Univ.), Tajima N, et al. Socioeconomic and behavioural risk factors for mortality of individuals with IDDM in Japan: population-based case-control study. Diabetologia 1996; 39: 710-6.
- 4) 丸山道彦, 田嶋尚子, Ronald E. LaPorte* (*Pittsburgh Univ.). 小児期発症インスリン依存型糖尿病の生命予後に関する研究—死亡率と死因の性差, その危険因子の検討—. 慈恵医大誌 1997; 112: 145-58.
- 5) 籾木與善. ラット下肢骨格筋の糖・脂肪代謝に対する果糖およびエタノールの影響. 慈恵医大誌 1996; 111: 857-67.
- 6) Shimizu K. Bone metabolism in the patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. effect of insulin therapy. Jikeikai Med J 1996; 43: 279-90.
- 7) 染谷泰寿. リゾチームのラット下肢骨格筋ブドウ糖利用への影響. 慈恵医大誌 1996; 111: 943-8.
- 8) 加藤秀一, 森 豊, 横山淳一, 畑 章一, 村川祐一, 西村正彦* (*浜松医科大学)ほか. 内臓脂肪蓄積型肥満 OLETF ラットの体脂肪分布ならびに耐糖能に及ぼす長期食物繊維摂取の効果. 肥満研究. 1996; 2: 17-22.
- 9) 加藤秀一. 内臓脂肪型肥満 OLETF ラットにおける体脂肪分布ならびに耐糖能に及ぼす経口血糖降下薬長期投与の影響. 慈恵医大誌 1996; 111: 919-26.
- 10) Nishimura R, Matsushima M, Tajima N, Shimizu H, et al. Diabetes Epidemiology Research International Study Group. A major improvement in the prognosis of individuals with IDDM in the past 30 years in Japan. Diabetes Care 1996; 19: 758-60.
- 11) Isogai Y, Ikemoto S, Tanaka H. Elevation of viscoelasticity of blood in non-coagulative and coagulative state in diabetes, as indices of increasing the incidence of aggravation of microangiopathy. Clin Hemorheol 1996; 16: 713-35.
- 12) 加藤明徳. 頭頸部限局型びまん性非ホジキンリンパ腫の治療に関する研究. 慈恵医大誌 1996; 111: 687-702.
- 13) 矢野真吾. 成人急性骨髄性白血病に対する DCP (III) 療法. 慈恵医大誌 1996; 111: 615-25.
- 14) 渡辺 浩. 非リンパ性造血器腫瘍に対する同種骨髄移植におけるブスルファン, サイクロフォスファミド, 全身照射併用前処置法の検討. 慈恵医大誌 1996; 111: 687-702.
- 15) 小峰武明. 蛋白栄養失調の心機能に与える影響. 慈恵医大誌 1997; 112: 21-31.
- 16) 中村尚夫, 相澤忠範* (*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. J Cardiol 1996; 27: 1-8.
- 17) Nakamura H, Aizawa T* (*The Cardiovascular Institute). Late coronary artery aneurysm after percutaneous directional coronary atherectomy. Jikeikai Med J 1996; 43: 207-19.
- 18) 石橋健一. 軽症高血圧患者におけるインスリン抵抗性とインスリンの血小板内 Ca^{2+} 動態および血小板凝固機能に与える影響. 慈恵医大誌 1996; 111: 583-93.
- 19) 櫻井達也, 景山 茂, 石橋健一, 三村 明, 相原一夫, 横田邦信ほか. 本体性高血圧患者におけるセリプロロール(セレクトール)のインスリン感受性と血清脂質に及ぼす影響. 薬理と治療 1996; 24: 1393-7.
- 20) 持尾聡一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃, 栗田正. Parkinson 病患者の運動量の定量的評価法に関する研究—Actigraph を用いた検討—. 神経内科 1996; 45: 351-4.
- 21) 西野博一, 富田秀人, 室井忠樹, 河野通康. アルコー

- ルと酵素分泌調節機構. 消化器科 1996; 23: 91-4.
- 22) Nishino H, Tomita H, Kohno M, Aizawa R, Sakai O. Pancreatic microcirculation and pancreatic digestive enzyme secretion.—regulation of the cholinergic nervous system—Microcirculation Annu 1996; 12: 95-6.
- 23) 富田秀人, 西野博一, 帆足誠司, 新津彰良, 河野通康, 会沢亮一. 膵再生時における膵腺房細胞の超微形態学的検討. 日本臨床電子顕微鏡学会誌 1996; 30: 51-8.
- 24) Oka H, Mochio S, Sato H, Katayama K. Prolongation of QTc interval in Parkinson's disease. Eur Neurol 1997; 37: 186-9.
- 25) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 佐藤浩則, 片山 晃, 酒井 紀. 脳血管障害患者の血管運動神経機能障害—収縮期血圧の周波数解析による検討—. 自律神経 1996; 33: 382-7.
- 26) Kurita A, Katayama K, Mochio S. Neurophysiological evidence for altered high brain functions in NIDDM. Diabetes Care 1996; 19: 361-4.
- 27) Kurita A, Sato K, Mochio S, Isogai Y. Changes in P300 event-related potentials in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: Ogura C, et al eds. Recent advances in event-related brain potential research. Amsterdam: Elsevier, 1996: 478-81.
- 28) 栗田 正, 片山 晃, 持尾聰一郎. 糖尿病における事象関連電位 P300 潜時の変化と無症候性脳梗塞の有無. 脳波と筋電図 1996; 24: 268-71.
- 29) 栗田 正, 片山 晃, 佐藤浩則, 宝意幸治, 岡 尚省, 持尾聰一郎. 糖尿病性末梢神経障害に対する epalrestat 長期間投与の効果. 神経治療 1996; 13: 583-8.

II. 総 説

- 1) 田嶋尚子, 松島雅人, 西村理明. シンポジウム 1 わが国の小児糖尿病の疫学. 合併症・死亡率の国際比較. 糖尿病学の進歩 '96. 東京: 診断と治療社 1996: 48-53.
- 2) 佐々木敏, 根本昌実, 溝渕杏子, 田嶋尚子, 橋本信也. PCR を用いた遺伝子型および遺伝子発現の解析. 生物物理科学 1996; 40: 305-8.
- 3) 田中博司. 白血球のレオロジー. 日本バイオレオロジー学会誌 1996; 10: 116-23.
- 4) 橋本信也. 慢性疲労症候群. 内科. 1996; 77: 1359.
- 5) 橋本信也. インフォームドコンセントとコミュニケーション. 医療 '96 1996; 12: 42-44.
- 6) 小林 直, 倉石安庸, 内田 賢, 篠崎 登, 兼平千裕. 乳癌の neoadjuvant 療法. 癌治療と宿主. 1996; 8: 139-54.
- 7) 小林 直, 倉石安庸, 内田 賢, 篠崎 登, 久保宏隆, 兼平千裕. 局所進行乳癌に対する neoadjuvant chemotherapy. 乳癌の臨床. 1996; 11: 441-54.
- 8) Chen KR.* (*Univ. of California, San Diego) Shimizu M. Toward Molecular strategies for heart disease—past, present, future—. Jpn Circ J 1997; 61: 91-118.
- 9) 横田邦信, 景山 茂. インスリン抵抗性をいかに評価するか?. BIO Clinica 1996; 11: 565-8.
- 10) 持尾聰一郎, 岡 尚省. 標準処方ガイド 96 胸郭出口症候群. 治療 78 増刊号 1996; 356-8.

III. 学会発表

- 1) Tajima N. Mortality in IDDM. Diabetes epidemiology research international experience. Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Pittsburgh. Jun.
- 2) Yokoyama J, Mori Y, Kato S, Tajima N, Ikeda Y. Long-term effects of eicosapentaenoic acid administration in patients with diabetes mellitus. 14th International Symposium on Diabetes and Nutrition. Ascona. Jun.
- 3) 宇都宮一典, 太田英樹, 蔵田英明, 田嶋尚子, 酒井 紀. 高脂血症の糖尿病性腎症進展機構における糸球体マクロファージの意義. 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会. 福岡. 5月.
- 4) 根本昌実, 溝渕杏子, 岡村勝重, 佐々木敏, 田嶋尚子, 酒井 紀. 抗 GAD 交替を指標とした IDDM の臨床的多様性を指標とした遺伝的多型の検討. 第 39 回日本糖尿病学会総会. 福岡. 5月.
- 5) Maeda T, Tanaka H, Yamamoto J, Ikemoto S, Yokose T, Isogai Y, et al. Whole blood neutrophil aggregation and discharge of free radical in NIDDM. 3rd International Diabetes Federation Western Pacific Regional Congress. Hong Kong. Sept.
- 6) 川上 哲, 田中博司, 山本純子, 前田俊彦, 池本 卓, 酒井 紀ほか. 減衰振動型レオメーターによる血栓溶解療法の評価の試み-SK, UK, t-PA の in vitro での比較. 第 93 回日本内科学会講演会. 横浜. 4月.
- 7) 橋本信也, 黒坂大太郎, 横山 徹, 藤田修三, 小沢義典, 中山伊知郎ほか. 慢性疲労症候群の臨床像に関する検討. 第 93 回日本内科学会総会. 横浜. 4月.
- 8) Fujita S, Kingetsu I, Nakayama I, Ozawa Y, Yokoyama T, Hashimoto N, et al. Cell electrophoretic mobility and glycerol lysis of human erythrocyte in various diseases. International Congress of Electrophoresis '96. Seattle. Mar.
- 9) 倉石安庸, 小林 直, 中村 督, 山崎博之, 薄井紀

- 子, 牧 信子ほか, 中高悪性度群非ホジキンリンパ腫に対する AVEP 療法の試み. 第 58 回日本血液学会総会. 宇都宮. 4 月.
- 10) 小林 直, 中村 督, 薄井紀子, 山崎博之, 多田則道, 藤井常宏ほか. シンポジウム—進行乳癌に対する strategy—, 局所進行乳癌に対する neoadjuvant chemotherapy (NAC). 第 4 回日本乳癌学会総会. 東京. 6 月.
- 11) Aiba K, Uno S, Ohsawa H, Horikoshi N*, (*Japanese Foundation for Cancer Research Division of Clinical Chemotherapy) et al. Prognostic significance of cytogenetics and age in acute myelogenous leukemia: Single institute experience. 38th Am Soc Hematol. Orland. Dec.
- 12) Usui N, Maki N, Dobashi N, Saito T, Yamaguchi Y, Watanabe H, et al. Prognostic significance of cytogenetics and age in acute myelogenous leukemia: Single institute experience. 38th Am Soc Hematol. Orland. Dec.
- 13) Hirano A, Asai O, Funakoshi S, Fanslow, W. C.*, Long, D.L.* (*NCI-FCRDC). Inhibition of aggressive histology human B cell lymphoma growth by CD 40 stimulation in vivo: a comparison of a CD40 antibody and a recombinant soluble CD 40 ligand (sr CD40L). 38th Am Soc Hematol. Orland. Dec.
- 14) 清水光行. Ras 誘導性心肥大は, cAMP シグナル伝達経路の関与により抑制される. 第 61 回日本循環器学会総会. 東京. 3 月.
- 15) Mizokami T, Shimizu M, Sasaki H. Effect of anti-hypertensive agents on cardiac polyamine contents of spontaneously hypertensive rats. Tokyo International Symposium on polyamines. Hayama. Oct.
- 16) Ishibashi K, Kageyama S, Sakurai T, Aihara K, Yokota K, Taniguchi I, et al. Reduction of intracellular calcium by insulin is impaired in mild hypertensive subjects with insulin resistance. 16th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Glasgow. Jun.
- 17) Nishino H, Tomita H, Ishida I, Sekimoto T, Muroi T, Sakai O, et al. A specific cathepsin B inhibitor can not inhibit onset of caerulein induced acute pancreatitis. 10th Asian-Pacific Congress of Gastroenterology. Yokohama. Sept.
- 18) Nishino H, Tomita H, Kohno M, Aizawa R, Sakai O. Pancreatic acinar microcirculation and pancreatic digestive enzyme secretion.—regulation of the cholinergic nervous system—, Sixth World

Congress of Microcirculation. Munich. Aug.

- 19) 持尾聡一郎, 岡 尚省, 片山 晃, 栗田 正, 佐藤浩則, 酒井 紀. パーキンソン病における中枢運動伝導時間に関する研究: 磁気および振動刺激を用いた検討. 第 93 回日本内科学会講演会. 横浜. 4 月.
- 20) Kurita A, Katayama K, Mochio S, et al. Behavioral problems in Alzheimer's type, vascular and mixed dementia. 5th International Congress on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Osaka. July.

IV. 著 書

- 1) 田嶋尚子, 丸山道彦. コメディカルの役割 欧米における評価. 豊田隆謙編. カレント内科シリーズ No. 6 糖尿病. 東京: 金原出版, 1996: 72-9.
- 2) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症における血中クレアチニン, 血中尿素窒素, クレアチニンクリアランス, 糸球体濾過量の意義. 繁田幸男, 杉山 茂編. 糖尿病治療事典, 東京: 医学書院 1996: 271.
- 3) 倉石安庸. 栄養対策. 日本臨床腫瘍研究会編. 臨床腫瘍学, 東京: 癌と化学療法社, 1996: 1229-47.
- 4) 天野 蘭, 溝上恒男, 清水光行. 心膜水腫. 循環器症候群 II (別冊日本臨床). 東京: 日本臨床社, 1996: 566-8.
- 5) 栗田 正. アルドース還元酵素阻害薬 (ARI) の抗神経障害作用. 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: 125-34.

V. その他

- 1) 池本 卓. 医薬品とレオロジー〈塩酸サルボグレート〉. 日バイオレオロジー会誌 1997; 11: 40-1.
- 2) 橋本信也, 黒坂大太郎, 横山 徹, 藤田修三, 小沢義典, 中山伊知郎ほか. 慢性疲労症候群の臨床像, 重症度, 臨床経過の検討. 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 7 年度研究業績報告書 1996; 14-8.
- 3) 薄井紀子, 土橋史明, 平野明夫, 榎原健二*, 中村英一* (*大森赤十字病院), 倉石安庸ほか. 特発性血小板減少性紫斑病を合併しステロイド療法が奏功した高齢者左副腎皮質癌の 1 症例. 日癌治療会誌 1996; 31: 54-8.
- 4) 宝意幸治, 持尾聡一郎ほか. 筋萎縮性側索硬化症における喫煙および活性酸素種の影響に関する研究. 平成 7 年度喫煙科学研究財団研究年報 1996; 711-4.
- 5) 佐藤浩則, 岡 尚省, 持尾聡一郎, 酒井 紀. Helical 3d-CT で髄液の瘻孔を確認し得た反復性髄膜炎. 神経内科 1997; 46: 112-4.

内科学講座第4

教授：望月 正武	循環器病学
助教授：佐藤 哲夫	呼吸器病学
講師：小原 一夫	循環器病学
講師：原 正忠	循環器病学
講師：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
講師：会沢 治	循環器病学
講師：本郷 賢一	循環器病学

研究概要

I. Therapeutic drug monitoring

胃排出能は経口薬剤の吸収に影響し、その効果にも影響を与える可能性がある。しかし、それに関する研究は少ない。そこで、胃排出能の違いによる代表的ニフェジピン持効薬の吸収・降圧効果の違いを比較検討した。さらに、消化管運動賦活薬シサプリド併用により胃排出能を亢進させた場合の影響についても検討している。

II. 血流波形解析による脳動脈硬化度の定量診断

総頸動脈血流量波形が加齢により顕著に変化することに注目し、波形の定量化による脳動脈硬化の定量診断法を検討した。超音波定量的血流量測定装置を用い総頸動脈血流量波形を測定した。波形の収縮期第1,2峰比(A/B比)は若年群で、収縮期立ち上がり(R)は中年群で、ピーク以降の下降最大変化率(S)は高年群で年代毎の差異が明確になった。本指標を用いて検査年齢を求め、暦年齢との差を脳動脈硬化の指標にする際、年代毎に差の明確な指標を用いるのが良いと考えられた。

III. 血栓溶解療法, 血管新生療法

1. 血栓溶解療法

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、経胸壁の照射のための超音波プローベを開発中であり、臨床応用への可能性を検討している。また血管内視鏡を用いた、犬大腿動脈における血栓溶解の経時的な観察によって、増強効果の機序を検討する。

2. 血管新生療法

犬心筋梗塞モデルを用いて、血管内膜増殖因子投与による血管新生、駆出率、梗塞重量に対する影響

をコントロール群と比較検討する。

IV. 核医学

運動負荷心筋シンチグラフィは虚血性心疾患の診断に不可欠な検査の一つである。しかし、運動不可能な症例では薬物負荷が行われている。一般にジピリダモールがよく使われているが、近年ATPを用いた薬物負荷が行われるようになった。そのSPECTによる虚血検出のsensitivityは運動負荷とほぼ同様と言われているが、washout rateの意義については不明である。運動負荷によるそれと同じように臨床的意義を持つか検討中である。

V. 冠動脈硬化の組織学的研究

一冠動脈硬化発生初期における内膜肥厚とレニン・アンジオテンシン系との関係一

冠動脈硬化は冠動脈の偏心性内膜肥厚を基盤として発生する。今回、我々の考案した分岐部被包法により偏心性内膜肥厚を作成し、その発生初期における組織レニン・アンジオテンシン系と内膜肥厚との関係につき検討した。体重2.5~3.5kgの雄性家兔8羽に腹大動脈下部、分岐部を含む腸骨動脈の全周囲をシリコン樹脂にて被包し偏心性内膜肥厚を作成した。5日後定圧灌流固定を行い被包した分岐部を取り出し抗アンジオテンシン転換酵素(以下ACE)抗体にて免疫染色を行った。被包5日後の腸骨動脈分岐部外側に偏心性内膜肥厚を認めた。抗ACE抗体では内皮細胞及び内膜肥厚の一部が染色された。内膜肥厚部におけるACEの存在は動脈硬化発生初期よりレニン・アンジオテンシン系の関与を示唆するものと思われた。

VI. 心電図および心音図

心電図R-R間隔時系列解析法による自律神経緊張と心事故発生との関係について虚血性心疾患を対象に検討を行った。また、心房細動例を対象にした前向き予後調査を開始し、開始時基礎データを基に発作性心房細動例の臨床的特徴について検討した。

さらに、新たな研究として冠動脈狭窄時に発生する冠動脈狭窄音を無侵襲的に測定する冠動脈狭窄音計測システムの開発を開始し、その臨床応用の可能性について検討を行った。

VII. 不整脈

心房細動あるいは心房粗動は、日常の診療において最もよくみかける不整脈の一つである。慢性ではない心房細動は除細動の適応となる場合が多いが、

その後の洞調律維持には抗不整脈薬の投与が必要になる。しかし抗不整脈薬の選択には定まった決まりがなく、症例毎に経験的に使用しているのが現状である。我々の研究班では、慢性ではない心房細動の患者に対し抗不整脈薬投与前後でホルター心電図を施行しその波形をAD変換しコンピュータに取り込み、電位の変化・分散等を解析することで、除細動後に洞調律維持に有効な抗不整脈薬を推定できる指標があるか検討している。

VIII. 心筋細胞生理

我々のグループでは、細胞レベルでの心収縮のメカニズムの解明と病態生理学的状況下での細胞内イオン環境変化と心筋収縮との関連を主なテーマに研究を行ってきている。標本として、哺乳動物の多細胞心室筋標本または単一心室筋細胞を用い、細胞内イオン濃度・膜電流系と収縮の関係を観察している。本年度は、特に強心薬の作用機序を単一細胞レベルで評価する方法の確立とその応用をテーマに研究を遂行している。

IX. 咳の定量化に関する研究

咳嗽は呼吸器疾患の症状としては最も頻度が高く臨床では重要なものである。しかし従来咳の頻度、強度、時間的変動などを客観的に計測することはできなかった。我々は新しい加速度センサーを用い咳嗽の定量化を試みている。胸壁にセンサーを取り付け体表の加速度運動を電圧変化に変換し記録計で観察した。咳による体表の加速度分布が記録され、咳特有の波形が認識できた。現在3チャンネルの記録計を用い三次元での胸壁加速度分布を解析中である。

X. 気道上皮の超微形態

慢性気管支炎、副鼻腔気管支炎症候群、びまん性汎細気管支炎などは慢性の気道炎症を示す疾患群であるが近年マクロライド療法により治療率が飛躍的に向上した。しかし効果の機序はまだ不明な部分が多い。マクロライド剤の効果の機序を明らかにするため上記疾患患者のマクロライド剤投与前、後での気道上皮の変化を気管支鏡下生検で得た気道上皮を透過型電顕で解析した。投与前と投与後では超微形態上明らかに差が認められた。治療前では過分泌の状態であり、上皮細胞にはゴルジ体が多く粘液産生が多く、細胞間にも粘液が貯留しているのが観察された。治療後にはほぼ正常化していた。

XI. 分子生物学的研究

呼吸器疾患に対する分子生物学的アプローチとして、びまん性汎細気管支炎 (DPB) やマクロライド系抗生物質の抗炎症・免疫抑制作用に関する研究をDNA医学研究所との共同で行なっている。本年度はDPB患者におけるCC10遺伝子の構造解析をおこなったが、解析した範囲で病的な変異は見いだされなかった。マクロライド系抗生物質に関する研究は現在遂行中である。

研究業績

I. 原著論文

1. Therapeutic drug monitoring

1) Sato C, Sakai T, Kashiwagi H, Hongo K, Aizawa O, Watanabe H, Mochizuki S, Okamura T. Influence of cisapride on the pharmacokinetics and antihypertensive effect of sustained-release nifedipine. *Int Med* 1996; 35: 941-5.

2) 芝田貴裕, 本田陽一, 柏木秀彦, 武藤 誠, 渡辺久之, 望月正武ほか. Acoustic Quantification 法による左室容積および駆出率の評価—左室造影, シンチグラフィ法と比較して—. *呼吸と循環* 1996; 44: 1083-7.

2. 血流波形解析による脳動脈硬化度の定量診断

1) 古平国泰, 藤代健太郎, 和田高士, 福元 耕, 内田智子, 山崎さやか. 経頭蓋骨のカラードプラ検査への超音波造影剤の使用経験. *脈管学* 1996; 36: 449-56.

3. 冠動脈硬化の組織学的研究

1) 西山晃弘, 青山尚文, 大山典明, 横打邦男, 望月正武. 新しい動脈硬化発生モデル—動脈分岐部偏心性内膜肥厚—の作成—. *心筋の構造と代謝* 1996; 18: 267-70.

2) 多田紀夫, 望月正武, 武田信彬, 西山晃弘, 永野 允ほか. ベトリロール-L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. *臨と研* 1996; 73: 1015-25.

4. 心電図および心音図

1) Obata S, Ito T, Tateishi O. Characteristics of heart rate variability in healthy subjects. *Jikeikai Med J* 1996; 43: 243-53.

2) Tateishi O, Gotou Y, Ito T, Obata S, Mochizuki S. Basic study of the acoustical detection of the stenosis of coronary artery by power spectrum analysis. *Ther Res* 1997; 18: 443-8.

3) Tateishi O, Obata S, Gotou Y, Ito T, Mochizuki S. Influence of time length of data collection and defective data in analysing the circadian rhythm of heart beat. *Ther Res* 1996; 17: 2927-30.

4) 立石 修. 米国旅行時 (時差) の自律神経緊張に関する検討. *Ther Res* 1996; 17: 1121-4.

5. 心筋細胞生理

- 1) Hongo K, White E, LeGuennec J-Y, Orchard CH. Changes in $[Ca^{2+}]_i$, $[Na^+]_i$ and Ca^{2+} current in isolated rat ventricular myocytes following an increase in cell length. *J Physiol* 1996; 491: 609-19.
- 2) Kawai M, Konishi M, Kurihara S. Magnesium and hydrogen ions inhibit sarcoplasmic reticulum function in cardiac muscles. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1401-13.
- 3) Komukai K, Kurihara S. The mechanisms of the inotropic effects of UD-CG 212 Cl, an active metabolite of pimobendan on ferret papillary muscles. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 673-9.
- 4) Komukai K, Kurihara S. Effect of developed tension on the time courses of Ca^{2+} transients and tension in twitch contraction in ferret myocardium. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 384-90.

6. 分子生物学的研究

- 1) 田辺 修, 清水 歩, 吉村邦彦. びまん性汎細気管支炎症例における CC10 遺伝子の構造と発現に関する研究. *慈恵医大誌* 1997; 112: 99-107.

7. その他

- 1) Yamatsuji T, Matsui T, Okamoto T, Komatsu-zaki K, Takeda S, Nishimoto I et al. G Protein-mediated neuronal DNA fragmentation induced by familial Alzheimer's disease-associated mutants of APP. *Science* 1996; 272: 1349-52.
- 2) Kotajima L, Aotuka S, Sumiya M, Yokohari R, Kasukawa R. Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in a national collaborative study in Japan. *J Rheumatol* 1996; 23: 1088-94.
- 3) Kotajima L, Aotuka S, Sato T. Clinical significance of serum thrombomodulin levels in patients with systemic rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 59-65.
- 4) 山口浩史. スギおよびヒノキ花粉主要アレルゲンに対する T 細胞の反応性の検討. *慈恵医大誌* 1996; 111: 949-56.
- 5) 富永 滋, 山口 芳, 佐藤哲夫, 島田孝夫, 川上憲司, 谷本晋一. 換気シンチグラフィからみた DPB におけるマクロライド系抗生物質の治療効果. *臨放線* 1997; 42: 111-9.

II. 総 説

- 1) Kurihara S, Komukai K. Cross-bridge-dependent changes in intracellular Ca^{2+} concentration in

mammalian cardiac muscles. *Jpn Heart J* 1996; 37: 143-52.

- 2) Tanaka T, Kawai M, Kurihara S. Inotropic effects of DN-9693: A selective cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 1996; 14: 246-55.
- 3) 佐藤哲夫, 矢野平一, 小野寺玲利. 肺癌の化学療法—特に非小細胞癌について—. *化療の領域* 1996; 7: 1297-302.
- 4) 立石 修. 心電図 RR 変動解析における変動指標選択の重要性に関する検討. *脈管学* 1997; 37: 55-63.
- 5) 立石 修. 生体概日リズムに及ぼす時差の影響. *医のあゆみ*. 1996; 639-42.
- 6) 小武海公明, 田中悦子, 栗原 敏. 心筋細胞内カルシウム変動現象. *日臨* 1996; 54: 2045-9.
- 7) 小野寺玲利, 西条長宏. 化学療法の今後—新しい化学療法剤を中心に—. *化療の領域* 1996; 12: 2079-86.

III. 学会発表

- 1) 酒井朋久, 渡辺久之, 佐藤 周, 柏木秀彦, 橋本浩一, 望月正武ほか. ニフェジピン持効錠の吸収と降圧効果への胃排出能の影響—低胃排出例におけるシサブリド負荷による検討—. 第 93 回日本内科学会. 横浜. 4 月.
- 2) 藤代健太郎, 古平国泰, 真家健一, 月山栄治, 福元耕, 内田智子ほか. 脳動脈硬化の定量診断を目指した総頸動脈血流量波形解析. 第 93 回日本内科学会. 横浜. 4 月.
- 3) 深草元紀, 小野寺玲利, 南谷めぐみ, 佐藤哲夫, 古幡 博, 望月正武ほか. 加速度計による咳嗽の定量的診断. 第 36 回胸部疾患学会. 宇都宮. 4 月.
- 4) 望月太一, 佐藤哲夫, 望月正武, 古田島理佐ほか. 全身性エリテマトーデス (SLE) における肺病変と臨床的・免疫学的特徴: 第 2 報. 第 36 回胸部疾患学会. 宇都宮. 4 月.
- 5) 堀越一昭, 秋山佳子, 小野寺玲利, 木村 啓, 佐藤哲夫, 望月正武ほか. 慢性咳嗽患者の百日咳抗体の検討. 第 36 回胸部疾患学会. 宇都宮. 4 月.
- 6) 南谷めぐみ, 古田島太, 村松弘康, 田辺 修, 佐藤哲夫, 望月正武ほか. 当院における結核患者の背景因子に関する検討—若年発症例を中心に—. 第 36 回胸部疾患学会. 宇都宮. 4 月.
- 7) 木村 啓, 清水 歩, 多田浩子, 内田和宏, 佐藤哲夫, 望月正武ほか. リンパ脈管筋腫症 (LAM) 及び好酸球性肉芽腫症 (EG) の CT 所見の検討. 第 36 回胸部疾患学会. 宇都宮. 4 月.
- 8) 小野寺玲利, 深草元紀, 古田島太, 田辺 修, 佐藤哲夫, 望月正武ほか. オフロキサシン投与前後における局所換気能の評価. 第 36 回胸部疾患学会. 宇都宮. 4 月.

- 月.
- 9) Obata S, Tateishi O, Itou T, Suda T, Mochizuki S. Decrease of heart rate variability by coronary risk factor in cases undergoing general physical checkup. 7th International Congress on ambulatory monitoring. Tokyo. May.
 - 10) Tateishi O, Fujishiro K, Itou T, Suda T, Obata S, Mochizuki S. Disturbance of circadian rhythm of autonomic nervous tone after eastward flight. 7th International Congress on ambulatory monitoring. Tokyo. May.
 - 11) 横溝絵里子, 渡辺久之, 芝田貴裕, 田村徹太郎, 望月正武ほか. 耐糖能異常者における内臓脂肪蓄積と冠危険因子の関連性について. 第69回日本産業衛生学会. 旭川. 6月.
 - 12) 西山晃弘, 青山尚文, 横打邦男, 大山典明, 望月正武. 動脈硬化発生初期におけるレニン・アンジオテンシン系と内膜肥厚との関係. 第19回心筋代謝研究会. 東京. 9月.
 - 13) 橋本浩一, 芝田貴裕ほか. 左内胸動脈を用いたCABG患者のTc標識血流製剤シンチでの疑陽性に関する検討. 第44回心臓病学会. 東京. 9月.
 - 14) 伊藤哲志, 立石修, 小幡進一郎, 須田健, 立石修, 望月正武. 心筋梗塞後突然死例における自律神経緊張概日リズムとその臨床的特徴. 第13回日本心電学会. 別府. 10月.
 - 15) 茂木純一, 本田陽一, 田野入高史, 林淳一郎, 阿部邦彦, 吉武典昭, 望月正武ほか. Commonとuncommon type両者を認めcatheter ablationに成功した心房粗動の一例. 第13回日本心電学会. 別府. 10月.
 - 16) Komukai K, Kurihara S. Intracellular Ca^{2+} transients and tension altered by UD-CG 212 in ferret ventricular muscles. International Symposium on Inotropic Agents. Precongress of the International Society for Heart Research. Chiba. Nov.
 - 17) Hongo K, White E, Orchard CH. Effect of stretch on the Ca transient and contraction in ferret papillary muscles during hypoxia and acidosis. Satellite Symposium of the International Society for Heart Research. Chiba. Nov.
 - 18) Iwano K, Manome Y, Ohno T, Mochizuki S. Preventive adenoviral gene therapy with novel suicide systems for vascular smooth muscle cell proliferation after arterial injury. Satellite Symposium of the International Society for Heart Research. Chiba. Nov.
 - 19) Matsui T, Rosenzweig A. Adenoviral vectors as experimental and therapeutic tools. Satellite Symposium of the International Society for Heart Research. Chiba. Nov.
 - 20) 橋本浩一, 岩野圭二, 小武海公明, 茂木純一, 武藤誠, 芝田貴裕ほか. ATP負荷心筋シンチグラフィのプロトコールに関する基礎的検討. 第61回日本循環器学会. 東京. 3月.

IV. 著 書

- 1) Komukai K, Kurihara S. Physiological significance of the change in the Ca^{2+} sensitivity of the contractile elements in cardiac muscle. In: Endoh M, Morad M, Scholz H, Iijima T, eds. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular regulation. Tokyo: Springer-Verlag, 1996: 281-90.
- 2) Kurihara S, Komukai K, Kawai M, Tanaka E, Konishi M. Intracellular Ca^{2+} transients in response to length changes in aequorin-injected ferret papillary muscles. In: Dhalla NJ, Singal PK, Takeda N, Beamish RE, eds. Pathophysiology of heart failure. Norwell Mass: Kluwer Academic Publishers, 1996: 253-61.
- 3) 佐藤哲夫, 吉澤靖之. 呼吸器疾患: 佐々木匡秀, 影岡武士編. 病態解析の手引き—検査の読み方とその実践—. 東京: 医歯薬出版, 1996: 33-43.
- 4) 藤代健太郎, 立石修, 小林正之, 町田勝彦. パワースペクトル解析法による時差空間移動時の自律神経緊張概日リズム変動の検討. 生体時系列データ解析の新发展. 札幌: 北海道大学図書刊行会, 1996: 465-78.
- 5) 栗原敏, 小武海公明, 石川哲也. 心筋の長さ—張力関係の細胞内機構. 心筋代謝研究会編: 心筋の構造と代謝—1995—, 東京: 六法出版社, 1996: 1-8.

内科学講座第4 (青戸)

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
助教授：石川眞一郎	循環器病学，心臓代謝
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，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：加藤 光敏	心臓代謝，糖尿病学
講師：谷口 正幸	循環器病学，心臓代謝
講師：稲葉 敏	分子腫瘍学，臨床血液学
講師：関 晋吾	循環器病学，心臓代謝
講師：池脇 克則	脂質代謝学，動脈硬化

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)

無酸素条件における単離心筋細胞，虚血における摘出灌流中の細胞内 Ca 動態を対比，Ca overload の機序として forward mode Na/Ca exchanger による Ca 排出能抑制の関与を示した。

2. 細胞内 Ca 調節に関する ATP 感受性 K チャネルの役割 (文部省科研費)

ATP 感受性 K チャネルの開閉あるいは閉鎖の細胞内 Ca 動態に及ぼす影響と，Ca 調節機構である Na/Ca exchanger との関連性，相互作用を検討。

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

Preconditioning は虚血中の細胞内 Ca^{2+} ， H^+ の蓄積を抑制し，心筋保護効果を示したが，その機序として Na/Ca exchanger の関与を検討。

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 の 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) の測定

虚血・再灌流および低酸素・再酸素化状態での NO の動態を解明することにより，虚血・再灌流障害を改善する方法を研究している。ラット摘出心灌流モデル (Langendorff 法，Working heart 法) における虚血・再灌流および低酸素・再酸素化での冠灌流液中の NO 濃度を電極法 (amperometric sensor, WPI) を用いて測定し，心機能として冠灌流圧，冠灌流量，左室圧，心拍数を測定している。L-NAME (NO 合成酵素の阻害薬) および L-arginine (NO 合成の基質) を前投与し，再灌流および再酸素化での心機能の回復および不整脈の発生頻度と NO の動態から NO の役割を研究してきた。現在，再灌流障害を改善すると考えられている Preconditioning や再酸素化での酸素濃度の影響を NO の動態から検討している。

II. 心臓代謝 [2]

心肥大，心不全，特発性心筋および二次性心筋疾患など循環器疾患全般の病態生理の解明のため，生理学，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。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. ヒト ACE 遺伝子異常の解析

循環器疾患の病因の一つとして近年注目されている ACE 遺伝子異常について，各種心臓疾患において PCR 法をもちいて検討を行う。

2. ミトコンドリア遺伝子に関する検討

各種心臓障害においてヒト生検心筋，剖検心筋，白血球サンプルを用いてミトコンドリア遺伝子異常を検討。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。

3. 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。

4. 心肥大のメカニズムに関する基礎的研究

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

III. 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およ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。

a. *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。

b. 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. アフィニティー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 分間後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。この手法を使って、上記レムナントリポ蛋白（平成 9 年度科研費 1）や各種高脂血症での代謝動態を検討（平成 9 年度科研費 2）。

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。

7. ワシントン大学との共同研究として、高血圧、糖尿病において心筋または血管壁にて病的に増加する細胞外マトリックス成分の一つであるラミニンを捉え、ラミニン BCN-1 転写因子に関する研究を行った。

IV. 血液・造血管腫瘍

1. 造血管腫瘍の成因に関する研究

分子生物学的方法により造血管腫瘍の原因を検討している。特に、細胞周期関連遺伝子の発現を検討している。

2. 分化の制御に関する研究

白血病細胞の分化制御機構を細胞周期およびアポトーシスとの関連で研究している。

3. インターフェロンの増殖抑制機構の解明

インターフェロンの重要な働きとしての増殖抑制を細胞周期の制御の面から検討している。

4. 造血管腫瘍の治療法の開発

JCOG の Lymphoma Study Group に参加し、造血管腫瘍に対する治療法の開発に関する臨床研究を行っている。

V. 神経機能研究

1. 糖尿病性末梢神経障害の研究

表在知覚検査器を用いて分析した糖尿病患者の知覚障害を中心にその病態生理の研究に着手した。まず痛覚過敏の発症機序を解明するため自律神経障害、末梢血流障害、温度覚域値、神経伝導速度の比較研究を開始した。また同時に有痛性神経障害に対する塩酸メキシレチンの臨床薬理学的検討を行い報告した。

2. 中枢神経機能の研究

脳梗塞後遺症における知的神経・記憶障害のある患者に対する長期治療を試みその障害の分析と治療による改善を研究した。

慈恵医大パーキンソン病研究会の講演記録集の作製、出版を行った。

3. 糖尿病および肥満の研究

リパーゼインヒビターを用いた臨床的研究を行い、その抗肥満作用を研究した。

VI. 循環器不整脈グループ

1. シングルパス VDD ペースメーカーの心房センシング閾値の長期安定性、センシング電極の至適位置についての研究を発表した。

2. CSS 社製 VDD ペースメーカーのジェネレーター交換に際して、リードのコネクターが特殊な形態のため直接他社のジェネレーターに接続できない。そのため DDD ジェネレーターを用いたが、その時の適応条件について検討した。

3. 洞不全症候群の治療はペースメーカーを用いるが軽症例に対しては薬物療法が可能かどうか硫酸アメリジウムを用いて検討した。

研究業績

I. 原著論文

1. 心臓代謝

1) A Martin Gerdes (University of South Dakota),

- Onodera T. Myocyte remodeling during the progression to failure in rats with hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 609-14.
- 2) Takeda N, Dixon MCD*, Hata T*, Elimban V*, Shah KR*, Dhalla NS* (*St. Boniface General Hospital Research Center). Sequence of late alterations subcellular organelles during the development of heart dysfunction in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 30 (Suppl.): S113-22.
 - 3) Takeda N. Mitochondrial DNA mutations in diabetic heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 30 (Suppl.): S123-26.
 - 4) Takeda N, Ohta Y, Tanaka Y, Shikata C, Hayashi Y, Nemoto S et al. Myocardial adaptive changes and damage in ischemic heart disease. *Ann New York Acad Sci* 1996; 793: 282-8.
 - 5) Takeda N, Ohta Y, Tanaka Y, Shikata C, Iwai T, Tanamura A, et al. Cardiac hypertrophy and its regression in hypertensive patients. In: Sharma BK, Takeda N, Ganguly NK, Singal PK, eds. *Adaptation biology and medicine vol. 1*, New Delhi: . 1997; Narosa Publ House, 1997: 427-31.
 - 6) Xu YJ*, Elimban V*, Takeda S, Ren B*, Takeda N, Dhalla NS* (*St. Boniface General Hospital Research Center). Cardiac sarcoplasmic reticulum function and gene expression in chronic diabetes. *Cardiovasc Pathobiol* 1996; 1: 89-96.
 - 7) Kaura D*, Takeda N, Sethi RS*, Wang X*, Nagano M, Dhalla NS* (*St. Boniface General Hospital Research Center). β -adrenoceptor mediated signal transduction in congestive heart failure in cardiomyopathic (UM-X7.1) hamsters. *Mol Cell Biochem* 1996; 157: 191-6.
 - 8) Liu X*, Takeda N, Dhalla NS* (*St. Boniface General Hospital Research Center). Troponin I phosphorylation in heart homogenate from diabetic rat. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1316: 78-84.
 - 9) Liu X*, Takeda N, Dhalla NS* (*St. Boniface General Hospital Research Center)*. Myosin light-chain phosphorylation in diabetic cardiomyopathy in rats. *Metabolism* 1996; 46: 71-5.
 - 10) Takeda A, Takeda N, Saitoh F*, Ikeda Y*, Kawai S*, Okada R* (*Juntendo University). Variations in mesenchymal cell activity between rheumatic and non-rheumatic valve disease. *J Cardiol* 1997; 29 (suppl II): 29-35.
 - 11) Baba H (University of Munster), Takeda A, Nagano M. Early proliferative changes in hearts of hypertensive Goldblatt rats: an immunohistochemical and flow-cytometrical study. *Basic Res Cardiol* 1996; 91: 275-82.
 - 12) Suzuki H, O'Neill BC*, Suzuki Y*, Denisenko ON*, Bomszyk K* (University of Washington). Activation of a nuclear DNA-binding protein recognized by a transcriptional element, bcn-1, from the laminin B₂ chain gene promoter. *J Biol Chem* 1996; 271: 18981-8.
 - 13) 谷口郁夫, 景山 茂, 望月正武. 呼吸同期性心拍変動解析による糖尿病性自律神経障害の評価—心拍変動係数 (CVR-R) との比較. *自律神経*. 1996; 33: 540-5.
 - 14) 谷口正幸, 伊達太郎, 関 晋吾, 望月正武ほか. 虚血再灌流不整脈に対する $\alpha 1$ receptor 刺激薬の効果. *心筋の構造と代謝* 1996; 18: 415-21.
 - 15) 谷口正幸, 矢部喜正, 望月正武ほか. 冠動脈内心電図の虚血評価: composite electrode を用いた心外膜心電図との比較. *循環器科* 1996; 39: 293-8.
 - 16) 安澤竜宏, 関 晋吾, 和泉武彦, 伊達太郎, 奥村啓之, 望月正武ほか. 糖尿病ラット心筋の K⁺喪失に対するアシドーシスの影響. *心筋の構造と代謝* 1996; 19: 403-8.
 - 17) 桜井達也*, 景山 茂*, 谷口郁夫ほか. 本態性高血圧患者におけるセリプロロール(セレクトール)のインスリン感受性と血清脂質に及ぼす影響. *薬理と治療* 1996; 24: 203-7.
2. 脂質代謝
 - 18) 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. *Proceeding of the Second International Symposium on Primary Prevention of Atherosclerotic and Thrombotic Diseases by Integration and Modern Medicine* 1996; 209-14
 - 19) Ikewaki K, Zech LA*, Brewer Jr. HB*, Rader DJ* (*NIH). ApoA-II kinetics in humans using endogenous labeling with stable isotopes: slower turnover of apoA-II compared with the exogenous radiotracer method. *J Lipid Res* 1996; 37: 309-407.
 - 20) Shige H*, Ishikawa T*, Ikewaki K, Nishiwaki M*, Higashi K*, Nakajima K* (*National Defense Medical Collage), et al. Remnant-like very low density lipoprotein isolated from hypertriglyceridemic patients by immunoaffinity chromatography suppressed 3-hydroxy-3-methylglutaryl coen-

zyme A activity of cultured human skin fibroblasts. Clin Chim Acta 1997; 258: 145-58.

- 21) Tomiyasu K*, Ishikawa T*, Ikewaki K, Nakamura H* (*National Defense Medical College). Effect of exercise on plasma lipases and cholesteryl ester transfer protein activities in normolipidemic male subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1996; 6: 13-20.
- 22) Rader D.J (NIH), Ikewaki K. Unravelling high density lipoprotein-apolipoprotein metabolism in human mutants and animal models. Curr Opin Lipidol 1996; 7: 117-23.
- 23) Teramoto T*, Yamada N*, Shimano H*, Oka Y*, Itakura H* (*National Defense Medical College), Tada N, et al. Dose-dependent effect of niceritrol on plasma lipoprotein-a. Scand J Clin Lab Invest 1996; 56: 359-65.
- 24) Suzuki H, et al; Activation of a DNA-binding protein recognized by a transcriptional element, bcn-1, from the laminin B2 chain gene promoter. J Biol Chem 271; 18981-8, 1996.
- 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 ゼカブ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. 臨と研 1996; 73(4): 1015-23.
 3. 血液・造血管腫瘍
- 26) Yamada H, Iwase S, Nagai M, Nemoto T, Sekikawa T, Takahara S, et al. Herbimycin A down-regulates messages of cyclin D1 and c-myc during erythroid differentiation of K562 cells. Int J Hematol 1996; 65: 31-40.
 4. 神経機能研究
- 27) 浅野次義, 加藤光敏, 望月恵子, 望月正武. 塩酸メキシレチンの有痛性糖尿病性神経障害に対する臨床薬理学的検討—神経伝導速度, 表在知覚に対する影響—. 医学と薬学 1996; 36(4): 727-40.
- 28) 浅野次義, 田中信夫, 望月正武. 脳梗塞による知的機能・記憶障害に対するアニラセタムの長期的改善効果. 臨成人病 1996; 26: 1809-12.
 5. 循環器・不整脈
- 29) 四方千裕, 浅野次義, 望月正武. 糖尿病を合併した本態性高血圧に対する持続性カルシウム拮抗薬塩酸バルニジピンの降圧効果および耐糖能に与える影響. Prog Med 1996; 16: 3029-32.
- 30) 西出良一. シングルリード VDD, Clin Eng 1997; 8: 28-30.

II. 総 説

- 1) 谷口郁夫, 望月正武. 循環器症候群—冠動脈・静脈

疾患; 冠動脈血管炎. 日臨 領域別症候群シリーズ. 1996; 12: 593-6.

- 2) 多田紀夫. レムナントリポ蛋白. The Lipid 1996; 7(4): 397-403.
- 3) 多田紀夫. レムナント様リポ蛋白 (RLP). 臨検. 1996; 40(9), 1023-9.
- 4) 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: 279-86.
- 5) 池脇克則, 望月正武. 心臓・循環器疾患 慢性収縮性心膜炎. 臨栄 1996; 89(4): 441-3.
- 6) 岩崎雅文, 多田紀夫. 運動処方と脂質代謝: 短期および長期トレーニングと脂質代謝. The Lipid 1996; 7(1): 38-41.
- 7) 池脇克則, 多田紀夫. 特集 成人病と食事療法[疾患別の食事療法の実際] 高脂血症. 臨成人病. 1997; 27(3): 402-6.
- 8) Takeda N. Mitochondrial DNA mutations and heart disease. Exp Clin Cardiol 1996; 1: 21-4.
- 9) 武田信彬. 特発性心筋症におけるミトコンドリア筋疾患. 循環器 Today 1997; 1: 477-80.
- 10) 浅野次義. 多発性硬化症. 臨栄 1997; 4: 339-41.

III. 学会発表

- 1) 谷口正幸, 安澤竜宏, 奥村啓之, 鈴木史子, 関 晋吾, 望月正武ほか. Ischemic Preconditioning の再灌流不整脈抑制の機序. 第 93 回日本内科学会. 横浜. 4 月.
- 2) 関川哲明, 越智慶子, 岩瀬さつき, 山田順子, 田中信夫, 山田 尚ほか. HL60 の増殖に対する Retinoic Acid と Interferon の併用効果について. 第 5 8 回日本血液学会. 宇都宮. 4 月.
- 3) 浅野次義, 阿久津寿江, 四方千裕, 田中信夫, 望月正武, 白井光治. 表在知覚異常からみた糖尿病性末梢神経障害の病気分類. 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集会. 福岡. 5 月.
- 4) Takeda N, Hayashi Y, Tanamura A, Iwai T, Noma K. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on cardiac hypertrophy. The Cellular Basis of Cardiovascular Function in Health and Disease. Canada, June.
- 5) Tada N, Kagami A, Sakamoto T, Iwasaki M, Nishide R, Mochizuki S et al. Abnormal catabolism of triglyceride-rich lipoprotein-apo B in diabetic hypertriglyceride. 66th Congress of the European Atherosclerosis Society, Workshop. Florence (Italy), July.
- 6) 宮崎秀和, 野間健司, 安澤竜宏, 三好 邦, 関 晋吾, 望月正武ほか. 洞不全症候群に対するメチル硫酸アマジニウムの有用性. 第 44 回日本心臓病学会. 東京.

- 9月。
- 7) 岩瀬さつき, 古川雄祐*, 菊池次郎*, 北川誠一(*自治医科大学), 山田順子, 山田 尚. インターフェロン耐性パーキットリンパ腫 Daudi 細胞における ICE 発現誘導の欠損. 第 55 回日本癌学会. 横浜. 10月.
 - 8) Taniguchi M, Okumura H, Anzawa R, Seki S, Taniguchi I, Mochizuki S. Ischemic Preconditioning attenuates decrease in intracellular pH and accumulation of intracellular Ca^{2+} and Na^+ . 69th Scientific Sessions American Heart Association. New Orleans. Nov.
 - 9) Tada N, Ikewaki K. RLP-C research in Japan. Satellite Symposium "RLP Scientific Session" in 69th Scientific Sessions of American Heart Association. New Orleans, Nov.
 - 10) Tada N. Glycosylation of apolipoprotein B-remnant lipoproteins is responsible for diabetic hypertriglyceridemia. Satellite Symposium "RLP Scientific Session" in 69th Scientific Sessions of American Heart Association. New Orleans (Louisiana, USA), Nov.
 - 11) Taniguchi I, Taniguchi M, Kobayashi M, Anzawa R, Seki S, Mochizuki S. Measurement of nitric oxide (NO) in isolated perfused rat hearts during hypoxia. 第 13 回 ISHR 日本部会. 浦安. 11月.
 - 12) Seki S, Okumura H, Takeda S, Taniguchi M, Mochizuki S. Na/Ca exchanger and ion regulation in ischemic preconditioning. 第 13 回 ISHR 日本部会. 浦安. 11月.
 - 13) Tsuchiya M, Nagai M, Arino T, Takeda N, Nagano M. Effects of several ACE inhibitors on cultured fibroblast and myocytes growth. 第 13 回 ISHR 日本部会. 浦安. 11月.
 - 14) 多田紀夫. シンポジウム: 高脂血症診療ガイドライン「トリグリセライドの基準値と設定根拠」. 平成 8 年度日本動脈硬化学会冬季大会, 金沢, 11月.
 - 15) 池脇克則, 多田紀夫, 望月正武, Rader, D.J., Brewer, H.B. Jr. アポ蛋白 E2/4 代謝の検討—ヒトアポ蛋白 E2/4 ヘテロ接合体での *in vivo* 代謝実験からの知見. 平成 8 年度日本動脈硬化学会冬季大会, 金沢, 11月.
 - 16) 高原 忍, 稲葉 敏, 根本 忠, 山田順子, 山崎泰範, 山田 尚ほか. 造血管腫瘍患者における抗生剤不応性有熱例に対する Fluconazole の臨床効果の検討. 第 38 回日本臨床血液学会. 大宮. 11月.
 - 17) 伊藤 潔, 山田順子, 岩瀬さつき, 河野 毅, 山崎泰範, 山田 尚ほか. 慢性リンパ性白血病におけるアポトーシス関連遺伝子の発現. 第 38 回日本臨床血液学会. 大宮, 11月.

- 18) 林 裕作, 田那村彰, 岩井孝明, 鈴木裕明, 加藤光敏, 野間健司ほか. 慢性心不全患者に対するカルシウムセンシタイザーの長期投与効果. 第 61 回日本循環器学会. 東京. 3月.
- 19) 有野 亨, 永井 誠, 土屋昌史, 武田信彬, 望月正武. 圧負荷肥大心におけるアポトーシス細胞の出現とその役割. 第 61 回日本循環器学会. 東京. 3月.
- 20) 奥村啓之, 関 晋吾, 安澤寛宏, 谷口正幸, 谷口郁夫, 望月正武ほか. Ischemic Preconditioning の機序に関する Na^+ / Ca^{2+} 交換系の役割. 第 61 回日本循環器学会. 東京. 3月.

IV. 著 書

- 1) Ostadal B (Inst Physiol Acad Sci Prague), Nagano M, Takeda N, Dhalla NS (St. Boniface General Hospital Research Center). The developing heart. New York: Lippincott Raven Publ, 1996.
- 2) 望月正武, 多田紀夫, 石川真一郎編. 循環器診療マニュアル. 東京: 東京医学社, 1996.
- 3) 谷口郁夫. 疾病の病態と薬物治療 (心臓・血管系疾患). 景山 茂, 田代真一編: 東京: 廣川書店, 1996: 55-73.
- 4) 多田紀夫. レムナント, 「トリグリセライドと動脈硬化—最新の研究動向と将来展望」, 中村治雄編 東京: ライフサイエンス・メディカ, 1996: 41-53.
- 5) 多田紀夫, 西出良一. 治療の実際「高コレステロール血症と高トリグリセリド血症」. 循環器 NOW: 「動脈硬化・高脂血症」: 矢崎義雄, 山口 徹, 島田和幸, 山田信博編. 東京: 南江堂, 1996: 185-90.

V. その他

- 1) 多田紀夫, 西出良一. 高レムナント血症の検定法ならびにその臨床的意義の検索厚生省特定疾患 原発性高脂血症調査研究班平成 7 年度報告書. 1996: 73-7.
- 2) 武田淳史, 武田信彬, 岡田了三, 酒田昭彦. 肥大大心筋における心筋細胞 DNA 合成能とその意義. 厚生省特定疾患・特発性心筋症調査研究班平成 7 年度研究報告集. 1996: 99-101.
- 3) 武田信彬. 循環器疾患におけるミトコンドリア DNA 異常. 平成 7 年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告集研究報告集. 1996: 73.
- 4) 浅野次義, 佐々木智啓, 白井光治, 高橋日出彦, 本塩 彰. 中年肥満者における減量程度による除脂肪体重の変化. 第 16 回日本肥満学会記録 1996; 228-9.
- 5) 浅野次義編. 慈恵医大パーキンソン病研究会講演記録集: パーキンソン病を探る. 1996.

第三病院内科学講座第 1

教授：田中 照二	消化器病学・総合内科学
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・総合内科学
講師：坪井 良真	肝臓病学
講師：中田 哲也	臨床免疫学・消化器病学

研究概要

I. 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 が肝癌病変の増殖にどのような作用を及ぼすかを明らかにすることは重要と思われ、シグナル伝達の面より検討している。HGF は 3'-Me-DAB 誘発肝癌病変の DNA 合成に影響を与えなかったが、その機序として HGF 刺激による HGF レセプターのチロシンリン酸化能の欠如を明らかにした。ヒト肝細胞癌培養細胞 2 株でも同様に、一方、他の 3 株でチロシンリン酸化は認められた。しかし培養株におけるこれらの応答は細胞増殖能と一致しないため、現在、下流の MAP キナーゼカスケードとアポトーシス初期にミトコンドリアに認められる 7A6 抗原の発現を指標として、シグナル伝達の面より検討している。

II. C 型慢性肝炎のインターフェロン治療効果予測に関する研究

1994 年榎本らは、C 型肝炎ウイルス (HCV) genotype 1-b の NS5A 領域の遺伝子配列が、HCV-J 株に対してアミノ酸として 4 個以上の変異を示す場合、その症例は IFN 治療に対する著効率が極めて高く、予測法としての有用性を示した。教室でもこの方法について検討し有用性を再確認し得たが、最近 IFN 療法無効例の中に治療前・後において変異数が増加した症例を見出し、経時的サンプルについて、同領域のシーケンス法と SSCP 法により検討した。その結果、本例においては IFN 投与前に少なくとも 2 種類以上の HCV が共存していたために、見かけ上変異数が多く算出されたことを明らかにし得た。このことから、単一株として変異を判断する方

法である榎本らの方法は、複数株の存在下では変異数の算出は不可能または判断不能であることを明らかにした。この成績を踏まえ、よりの確に IFN 治療の適応を決定するために、複数株感染のシーケンス法による簡便な判別法を開発することを企図し、現在上記症例などの HCV のクローニング結果とシーケンス法による波形の対比検討を実施中である。

III. 急性肝障害動物モデルにおける各種利尿薬の利尿効果の比較に関する研究

1. 急性の肝障害時に時折腎障害を合併することは従来より知られている。この際に使用される利尿剤の選択、利尿効果、およびクレアチニンクリアランス (CrCL) への影響などについては十分な研究がなされていないため、我々は部分切除肝モデルおよび薬剤性肝障害モデルで代謝ケージを利用して、上述の点について比較検討を実施した。利尿剤としては、furosemide、経口投与可能な水利尿製剤 OPC-31260, spironolactone をラットに投与した。急性肝障害時の腎障害では、CrCL への影響を最小限にしつつ利尿を促さねばならない。実験の結果、部分肝で furosemide は利尿は増加させるが、血管内脱水による CrCL の低下を引き起こし、spironolactone では十分な利尿が得られず、且つ CrCL 低下が生じることが判明した。この点を OPC はうまく補填しており、水利尿の必要性和利尿薬併用による調節が不可欠であることが示唆された。

2. 皮膚酸素炭酸ガス分圧の経時的測定と閉塞性肺疾患

一本の皮膚装着センサーで酸素 (tcPO₂) および炭酸ガス分圧 (tcPCO₂) を連続して測定できる装置 (PO-750) を利用して、血中炭酸ガスが何らかの病態の変動に影響していることが想定されている慢性閉塞性肺疾患患者 (特に REM 睡眠中の夜間) の tcPCO₂, tcPO₂ を連続して測定し、病態との関連性を研究した。夜間 COPD 患者の tcPCO₂ の急激な増加が観察され、病態の進展、悪化との関連性について検討中である。

IV. 原発性肝細胞癌に関する研究

1. 肝細胞癌に対する造影剤混合エタノール注入療法 (CM-PEIT) を臨床的に行い、従来の治療効果判定法に比較して有用性を確認した。また、小肝癌のみならず大型肝癌に対しても、CM-PEIT 療法は有効な治療効果が得られた。

2. 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。生化学教室で開発された immunoassay 系を用いて、ラット実験肝癌組織および血清中の multi Ub chain, free Ub の測定を行った。その結果、ヒト肝癌組織及び血清中の測定結果と同様に、特定の multi Ub 化反応の亢進が認められた。

3. 肝癌の長期無再発について検討し、肝癌の再発率が極めて高いことを示した。

V. LAK 細胞のヒト腫瘍細胞障害作用に及ぼす腫瘍細胞温熱処理の効果に関する研究

LAK 細胞の腫瘍細胞障害作用に対して温熱負荷がどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的に、ヒト肝癌細胞株 Huh-7 を用いて in vitro の系で検討を行った。まず、腫瘍細胞増殖能及び LAK 活性測定のために、非アイソトープ・アッセイ系を確立した。次に、腫瘍細胞に温熱を負荷後の腫瘍細胞の増殖曲線を求め、温熱処理の腫瘍細胞増殖に与える影響について検討した。そして、LAK 細胞と腫瘍細胞の一方または両方に温熱負荷後 LAK 細胞を測定し、LAK 細胞の抗腫瘍効果に及ぼす温熱負荷の影響について検討を行った。さらに腫瘍細胞の温熱負荷と LAK 細胞添加の時期を種々に組み合わせ、最も著明な抗腫瘍効果を引き出すための条件についても検討を加えた。腫瘍細胞への温熱負荷は LAK 活性を増強させたが、LAK 細胞自身も温熱に易感受性であり、温熱負荷の条件によって全く異なる結果が得られた。

VI. 胃潰瘍・食道静脈瘤に関する研究

1. 胃壁の動脈走行、手術例の組織学的検討より、出血性潰瘍では慢性潰瘍、急性潰瘍で破綻動脈の形状が異なっており、破綻動脈の形状に則した止血アプローチを破綻部局所に行うことが重要であると考えられた。出血性潰瘍に対してエトキシスクレロールを用いた止血治療で、122 例中 95.1% に完全止血が得られた。

2. 食道静脈瘤治療では、肝癌を合併した症例で治療困難例が存在した。肝癌が進行した症例、腫瘍塞栓を有する症例ほど、頻回に静脈瘤に対する再治療を必要とした。

3. 赤外線電子内視鏡では、胃、大腸共に粘膜下層静脈が描出され、門亢症での胃壁の血流鬱滞による変化が粘膜下層静脈に存在し、食道胃静脈瘤治療による血流変化が胃粘膜下層に及ぶことを明らかにした。

4. エタノール投与後、早期の微小循環障害が粘

膜下層血管に及んでおり、それらの変化が赤外線電子内視鏡により観察された。

VII. 大腸疾患に関する研究

1. 大腸癌について、部位による大腸癌の発育進展の違いについて検討した。横行結腸および下行結腸における進行癌への主経路は、圧倒的に NPG 癌由来が多かった。直腸では PG 由来が多い結果であったが、NPG 癌ではその進行は早く、その発見が大切と考えられた。S 状結腸、上行結腸ではさらに症例の集積が必要であった。

2. クロウン病に関して、再燃時の指標としてのシアル酸の意義について検討している。無症状であってもシアル酸上昇時には活動性潰瘍が存在する。その感度は CRP より鋭敏な場合が多いが一樣ではなく、内視鏡所見よりは感度が低かった。また、反復出血例において病気の受容とストレス管理を指導中であるが、その結果明らかに出血回数が減少した。

3. 潰瘍性大腸炎：壊疽性膿皮症を合併した症例について報告した。

VIII. 臨床血液学に関する研究

1. 1983 年から 94 年までの 12 年間で前半と後半に分け、当科で治療を受けた急性骨髄性白血病の治療成績を比較した。後半では寛解率が向上し、無病生存期間の延長につながっていたが、寛解期間中の治療関連死が増加し、支持療法、特に感染症対策の重要性を痛感した。死因は感染症が過半数を占め、90 年代になるとアスペルギルス、MRSA、腸球菌などが終末期に検出されるようになった。

2. 大脳半球と髄膜への浸潤を認めた多発性骨髄腫の稀な 1 例を報告した。

3. 70 歳以上の高齢者骨髄異形成症候群に対して cytarabine ocfosfate と 6-mercaptopurine の経口投与を試み、3 例中 2 例に完全寛解をみたことを報告した。

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

1) 高橋正明. ラット急性肝障害および肝癌における肝 c-met 遺伝子の発現に関する検討. 慈恵医大誌

1996; 111(3): 279-86.

2. 胃潰瘍・食道静脈瘤に関する研究

- 1) 常喜真理. アルコール性胃粘膜障害についての検討—胃壁の微小循環障害と粘膜障害との関連について—. 慈恵医大誌 1996; 111(3): 295-305.
- 2) 杉本 泉, 成宮徳親, 浜田宏子, 常喜真理, 渡辺俊明, 田中照二ほか. バルーン下逆行性経静脈的塞栓術後の食道静脈瘤および胃粘膜の変化について. Prog Dig Endosc 1996; 48: 64-6.
- 3) 成宮徳親. Dieulafoy 潰瘍出血. 消内視鏡 1996; 8(9): 1251-6.

3. 臨床血液学に関する研究

- 1) 鶴田由美, 成宮徳親, 丸山達志, 佐藤博光, 杉本 泉, 田中照二ほか. 内視鏡像からみた胃悪性リンパ腫に対する化学療法後の影響について. Prog Dig Endosc 1996; 48: 148-9.

4. その他

- 1) 中田哲也, 河合文平, 永山和男, 田中照二. 柴苓湯による薬物性肝障害の1例. 肝臓 1996; 37(4): 233-8.
- 2) 永山和男. 慢性肝炎における肝循環の評価法の開発とその意義(第112回成会総会総会宿題報告). 慈恵医大誌 1996; 111(4): 423-40.
- 3) Nagai N*, Kawakubo T, Kaneko F*, Shimamura N*, Ohnishi A, Ogata H* (*Dept. of Biopharmaceutics, Meiji-College of Pharmacy), et al. Pharmacokinetics and polymorphic oxidation of dextromethorphan in a Japanese population. Biopharm Drug Dispos 1996; 17: 421-33.
- 4) Matsufuji S, Matsufuji T, Willis NM*, Gesteland RF**, Atkins JF**, (*Howard Hughes Medical Institute, and **Dept. of Human Genetics, Univ. of Utah). Reading two bases twice: mammalian antizyme frameshifting in yeast. EMBO J 1996; 15(6): 1360-70.
- 5) Matsufuji S, Furusaka A, Matsufuji T, Atkins JF**, Gesteland RF**, Hayashi S (*Howard Hughes Medical Institute and **Dept. of Human Genetics, Univ. of Utah), et al. Assignment of the human antizyme (OAZ) to chromosome 19p13.3 by fluorescence *in situ* hybridization. Genomics 1996; 38: 102-4.
- 6) 大西明弘, 木谷真美*, 小富正昭*, 豊城隆明**, 伊東盛恵** (*大塚製薬(株)徳島研究所, **観音台クリニック). OPC-18790 (トボリノン) の臨床第I相試験—利尿薬併用による薬物動態および心行動態等に及ぼす影響ならびに1%溶液の血管刺激性についての検討—. 薬理と治療 1996; 24(9): 2055-63.
- 7) Tanaka T. Hidden hepatic lesions. Intern Med News 1996; 356: 3-4, 9-10.

8) Nakada T, Sato H, Inoue F, Mizorogi F, Nagayama K, Tanaka T. The production of colony-stimulating factor by thyroid carcinoma is associated with marked neutrophilia and eosinophilia. Intern Med 1996; 35(10): 815-20.

9) Yamaguchi T*, Nishimaki H, Furusaka A, Tanaka T, Hayashi S, Nishiyama M (*Third Dept. of Internal Med., Faculty of Medicine, Univ. of Tokyo), et al. Anti-IRS-1 monoclonal antibody, 6G5, cross-reacts to IRS-2. Hybridoma 1996; 15(4): 307-9.

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). 循環器症候群II-VIII薬物による心膜炎. 日本臨床(領域別症候群シリーズNo.13) 1996; 612-4.
- 2) 川久保 隆, 大西明弘. 虚血性心疾患と硝酸薬. 日薬師会誌 1996; 49(2): 189-96.
- 3) 田中照二, 村上重人. 肝硬変C. 腹水. 戸田剛太郎, 杉町圭蔵, 中村孝司編集. 消化器疾患最新の治療'97-'98. 東京: 南江堂, 1997; 315-20.
- 4) 石崎高志*, 小坂和宏, 大西明弘(*国立病院国際医療センター研究部). プロトンポンプ阻害薬オメプラゾールとジアゼパムの相互作用. Med Pharm 1997; 31(1): 1-4.

III. 学会発表

- 1) 溝呂木ふみ, 福味禎子, 中谷慶章, 田中照二. 当科における急性骨髄性白血病の臨床的検討. 第58回日本血液学会総会. 宇都宮. 4月.
- 2) 常喜真理, 成宮徳親, 丸山達志, 宮島浩人, 佐藤博光, 田中照二ほか. 粘膜下層血管の変化からみたエタノール(EtOH)胃粘膜障害に関する検討. 第82回日本消化器病学会総会. 神戸. 4月.
- 3) 宮島浩人, 成宮徳親, 丸山達志, 鶴田由美, 渡辺俊明, 田中照二ほか. 肝臓に合併する食道静脈瘤硬化療法におけるre-treated timeについての検討. 第51回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸. 4月.
- 4) 佐藤博光, 成宮徳親, 丸山達志, 常喜真理, 杉本 泉, 田中照二ほか. 赤外線電子内視鏡で描出される大腸血管像に関する基礎的検討. 第51回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸. 4月.
- 5) 成宮徳親, 武内 力. 出血性胃潰瘍に対する内視鏡的止血アプローチについて—エトキシスクレロール局注法での止血成績. 第51回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸. 4月.
- 6) 平本 淳, 小笠原久隆, 高橋正明, 白浜圭吾, 永山和男, 田中照二ほか. 肝細胞増殖因子(HGF)の前肝癌細胞, 肝癌細胞における*in vivo*でのDNA合成能.

- 第 32 回日本肝臓学会総会。神戸。4 月。
- 7) 三條明良, 里井重仁, 猫橋俊文, 阿部俊夫, 森本 晉, 田中照二ほか。無再発 5 年生存を得た原発性肝細胞癌の 3 例。第 32 回日本肝癌研究会。大阪。6 月。
- 8) 多田圭希, 井上智雄, 里井重仁, 井上冬彦, 永山和男, 田中照二ほか。原発病巣切除 13 年後に多発性肺転移を認めたエナメル上皮腫 (ameloblastoma) の 1 例。第 79 回成医会第三支部例会。東京。7 月。
- 9) 成宮徳親, 丸山達志, 小田切理純, 武内 力, 渡辺俊明, 田中照二ほか。食道静脈瘤症例における胃粘膜下血管像についての検討—赤外線電子内視鏡による観察—。第 52 回日本消化器内視鏡学会総会。横浜。9 月。
- 10) 佐藤博光, 常喜真理, 岩崎仁彦, 杉本 泉, 渡辺俊明, 田中照二ほか。胃静脈瘤に対する n-butyl-2-cyanoacrylate 使用の基礎的及び臨床的検討。第 52 回日本消化器内視鏡学会総会。横浜。9 月。
- 11) 常喜真理, 成宮徳親, 鶴田由美, 佐藤博光, 杉本 泉, 田中照二ほか。エタノール (EtOH) が胃粘膜下層の微小血管に及ぼす影響について—赤外線電子内視鏡による観察の試み—。第 52 回日本消化器内視鏡学会総会。横浜。9 月。
- 12) 成宮徳親, 杉本 泉, 浜田宏子, 鶴田由美, 渡辺俊明, 田中照二ほか。門脈圧亢進症時における胃粘膜下血管の観察—赤外線電子内視鏡を用いて—。第 113 回成医会総会。東京。10 月。
- 13) 田中照二。(特別講演) 肝硬変症の肝外所見。第 113 回成医会総会。東京。10 月。
- 14) 比屋根 学, 永山和男, 平本 淳, 高橋正明, 小笠原久隆, 田中照二ほか。インターフェロン治療後に HCV NS5A 領域の変異数に増加がみられた C 型慢性肝炎の 1 例。第 31 回日本肝臓学会東部会。東京。11 月。
- 15) 木島洋征, 福味禎子, 溝呂木ふみ, 田中照二。血液学的寛解中に中枢神経再発を認めた多発性骨髄腫の 1 例。第 38 回日本臨床血液学会総会。大宮。11 月。
- 16) 中田哲也, 立木成之, 田中照二。LAK 細胞のヒト腫瘍細胞障害作用におよぼす腫瘍細胞温熱処理の効果。第 26 回日本免疫学会総会。大宮。11 月。
- 17) 杉坂宏明, 成宮徳親, 石戸浩之, 井上冬彦, 永山和男, 田中照二ほか。赤外線電子内視鏡で観察した胃 MALT リンパ腫の 1 例。第 63 回日本消化器内視鏡学会関東地方会。東京。11 月。
- 18) 常喜真理, 成宮徳親, 國弘尚子, 浜田宏子, 小田切理純, 田中照二ほか。Histoacryl にて止血し得た出血性潰瘍の 1 例。第 63 回日本消化器内視鏡学会関東地方会。東京。11 月。
- 19) 鶴田由美, 中田哲也, 古島寛之, 溝呂木ふみ, 永山和男, 田中照二ほか。L-asparaginase 投与により急性膵炎を引き起こした急性リンパ性白血病 (ALL) の 1 例。第 242 回日本消化器病学会関東支部例会。千葉。12 月。
- 20) 溝呂木ふみ, 福味禎子, 田中照二。高齢者骨髄異形成症候群に対する cytarabine ocfosfate と 6-mercaptopurine 併用の試み。第 59 回日本血液学会総会。京都。3 月。

第三病院内科学第 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：吉川 誠 循環器病学

研究概要

I. 呼吸器病学に関する研究

1. 特発性間質性肺炎の活動性線維化過程の一指標となるコラーゲン前駆物質の血清総ハイドロキシプロリン

特発性間質性肺炎患者 14 例中、血清総ハイドロキシプロリン値は 8 例で高値を示し、活動性病態では高値の例を認めた。血清 LDH 値との増減の一致率は 66% であった。ある期間の平均血清総ハイドロキシプロリン値と %VC の増減は有意の相関 ($r = -0.55$) を示した。以上から、血清総ハイドロキシプロリン値は本症の線維化過程の一指標となることが推測された。

2. 肺 *Mycobacterium avium* Complex (MAC) 症の胸部 CT 所見

一次感染型肺 MAC 症 26 例の胸部 CT 画像所見を検討した。もっとも多く認められた所見は 5 mm 以下の小結節影 96% であった。経過を追えた症例の中で、多くは徐々に進行性に結節影の増加や気管支拡張の出現などの悪化傾向が認められた。改善傾向が見られた結節影はいずれも気管支拡張所見を伴わない小結節影であり、比較的初期の病変と考えられた。一次感染型肺 MAC 症における早期の CT 画像所見は小結節影と考えられ、その診断のためには CT 検査特に高分解能 CT 検査が有用であると考えられた。

3. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答に関する検討

肺アスペルギローマ 31 例に、*Aspergillus fumigatus* 抗原によるリンパ球刺激試験を施行した。症例の 64.5% に陽性を示し、対象 50 例では全例陰性であった。このことより、細胞性免疫応答の成立が立証された。その他、リンパ球数の減少、 γ 反陰性例が高率であることなどが本症の特徴として認められた。

4. びまん性汎細気管支炎 (DPB) 患者における免疫複合体の検討

DPB 患者を緑膿菌感染群、非感染群に分けそれぞれの免疫複合体量、臨床検査値を比較した。感染群

に免疫複合体の増加、炎症反応は高値を認めた。さらに、感染群においては、IgA-IC (C3d)、IgG-IC (C3d) が高値を示す群の有意な炎症反応の増強、呼吸機能の低下が見られた。また、IgA-IC (C3d)、IgG-IC (C3d) は、病状の悪化にともない増加が見られ、安定期には大きな変動が認められなかった。これらのことは、緑膿菌の感染の有無が、免疫複合体の産生に関与し、また、免疫複合体が DPB の病勢に影響を与えている可能性が考えられた。

5. 肺癌細胞株にみられた第 3 染色体 3p21.3-22 の約 800 kb にわたるホモ欠失領域からの 2 つの遺伝子の単離

肺癌細胞株において 3p21.3-22 の領域の約 800 kb のホモ欠失領域より 2 つの遺伝子の単離を試みた。これらを効率よく短期間に単離するため、エクソン増幅法を用い、その結果 5 個のエクソンと思われる断片が得られ、3 個の断片を用いて、この領域より 2 つの cDNA を単離した。これらの cDNA によってコードされている蛋白の一つは細胞骨格タンパクである Villin に高度のホモロジーを認めたが、もう 1 つの遺伝子は特に既知のタンパクとはホモロジーは認めなかった。

6. 臨床結核菌株における PZA 耐性遺伝子の変異の検討

結核菌のピラジナミド耐性検査法を行うことは難しい。そこでピラジナミドの耐性検査方法を確立する目的で、結核菌のピラジナミド耐性をコードする遺伝子部位に対して臨床分離菌株からその変異の有無を調べ検討を行っている。

II. 循環器病学に関する研究

1. 冠動脈の奇形に関する研究

年間約 120 例の冠動脈造影の内冠動脈の奇形につき検討し冠動脈拡張症、Coronary artery fistula、Ventricular diverticle 等の症例が散見されたが、このうち左右冠動脈起始部に冠動脈拡張症を呈しさらに冠動脈間の交流のあった症例につき報告した。

2. PTCA 及び Stent 療法に関する研究

週 1 回のペースで始めた PTCA も 100 例に達しようとしている。そのうち Stent 使用例が 70% 以上をしめる。Palmaz-Schatz, Wiktor, Gianturco-Roubin I, II 等の Stent につきその再狭窄率等につき検討した。GR-I stent については 17 例 22 病変を対象に stent 植え込み後に血管内エコー (IVUS) を施行し遠隔造影所見より再狭窄と IVUS 所見との関連につき検討し、GR-I stent 植え込み後、再狭窄を来した病変は植え込み直後のプラーク面積及び面

積狭窄率が大きい傾向をみとめた。また後拡張バルーンの種類、拡張圧と再狭窄に明らかな関連は認めなかった。GR-I stent 植え込み後の再狭窄の要因として stent 遠隔期 recoil の関与が示唆されたとの結論を得ている。さらに症例報告を地方会レベルでおこなっている。

3. 抗不整脈剤の研究

Aprindine の心室性期外収縮にたいする効果につき、特に左室機能低下症例に投与し心収縮力を低下させることなく期外収縮のコントロールを有意に減少せしめたことを確認した。

4. 拡張型心筋症の左室弛緩、充満障害にたいして collagen matrix remodeling の影響に関する研究

前年度に引き続き拡張型心筋症につき症例を重ね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、同様の結論が得られている。

5. 心房細動と除細動維持予測因子としての赤沈値の研究

昨年に引き続き外来通院中の心房細動患者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で比較検討し、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。

6. 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。

研究業績

I. 原著論文

1. 呼吸器病学に関する研究

- 1) 菊地一郎, 非発作期慢性気管支喘息患者の安静時局所換気におよぼす β 刺激剤吸入の効果に関する核医学的研究. 慈恵医大誌 1996; 111: 483-93.
- 2) 宮下吉弘, 中森祥隆 (三宿病院). 家族内発症したオウム病の 2 例. 感染症誌 1996; 70: 377-81.
- 3) 安斎千恵子, 佐野光一*, 熊崎智司*, 石原照夫* (*関東通信). 肺癌による髄膜癌症例での白質脳症合併の検討. 肺癌 1996; 36: 401-7.

- 4) 玉利真由美, 肺癌細胞株にみられた第 3 染色体 3p21.3-22 の約 800 kb にわたるホモ欠失領域からの 2 つの遺伝子の単離. 慈恵医大誌 1996; 111: 607-13.
 - 5) Aoki K, Saiki S (Luke's International Hospital), Yoshimura K. Ectopic pulmonary ossification in human idiopathic pulmonary fibrosis and murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Jikeikai Med J 1996; 43: 191-205.
 - 6) 安斎千恵子, 吉村邦彦. びまん性汎細気管支炎患者における CFTR 遺伝子の塩基変異に関する解析. 慈恵医大誌 1996; 111: 909-18.
 - 7) 野田容子, 田井久量, 長澤 博, 丸毛美千子 (町田市民病院), 秋山一夫, 石井慎一ほか. サルコイドーシスの経過中に, 偶然発見された気管支顆粒細胞腫の 1 例. 気管支学 1997; 19: 35-9.
 - 8) 石井慎一, 長澤 博, 野田容子. 肺結核患者の血清総 ADA および ADA isozyme 活性の経時的変動に関する検討. 慈恵医大誌 1997; 112: 129-36.
 - 9) 野田容子, 長澤 博, 石井慎一. 肺結核症における血清アンジオテンシン I 変換酵素についての検討—各パラメーターとの関係と経時的変動について—. 慈恵医大誌 1997; 112: 61-71.
 - 10) 石井慎一, 長澤 博, 田井久量, 野田容子, 秋山一夫, 竹田 宏ほか. 肺結核患者の血清総 ADA および ADA isozyme 活性とリンパ球サブポピュレーションの検討. 結核 1997; 72: 153-9.
 - 11) 宮下吉弘, 岡野哲郎 (北里大学), 中森祥隆 (三宿病院). びまん性汎細気管支炎患者における免疫複合体の検討. 慈恵医大誌 1997; 112: 227-37.
 - 12) 岡島直樹. 肺 *Mycobacterium avium* Complex 症の胸部 CT 画像所見. 慈恵医大誌 1997; 112: 265-75.
 - 13) 竹田 宏, 田井久量. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答に関する検討. 慈恵医大誌 1997; 112: 277-86.
- #### 2. 循環器病学に関する研究
- 1) Tomaru A, Kudo M, Baba J, Goto Y, Miura S, Takikawa K, et al. Unusual right coronary runoff with right and left main coronary artery aneurysm: a case report. Angiology 1996; 47: 615-9.
 - 2) 新井隆弘. 高トリグリセライド血症におけるアポリポ蛋白質 E phenotype の頻度についての検討. 慈恵医大誌 1996; 111: 627-35.
 - 3) 三穂乙哉. 拡張型心筋症の左室弛緩、充満障害に対する collagen matrix remodeling の影響—コンピューターを使用した画像解析法を用いて—. 慈恵医大誌 1996; 111: 673-85.
 - 4) 須江洋幸. リポ蛋白 (a) の冠動脈硬化進展に及ぼす影響. 慈恵医大誌 1996; 111: 869-79.
 - 5) 我妻賢司. Directional coronary atherectomy 施

行例における慢性期 vessel remodeling の再狭窄および血管内腔保持に及ぼす影響。慈恵医大誌 1996 ; 111 : 881-93.

- 6) 我妻賢司, 矢部喜正*, 中野 元* (*東邦大学). 自施設における再狭窄病変に対する再インターベンションの現況。冠疾患誌 1996 ; 2 : 173-8.
- 7) 井上 肇. 心房細動疾患における洞調律維持予測因子の研究。慈恵医大誌 1997 ; 112 : 121-7.

II. 総 説

- 1) 吉川 誠. カテコラミン剤の大量投与に対して改善無効となった心不全にアムリノンの有用性を認めた 1 症例。Ther Res 1996 ; 17 : 548-50.
- 2) 宮下吉弘, 田井久量. 疾患別評価 ; 慢性閉塞性肺疾患。臨床リハ 1996 ; 別冊 : 265-74.
- 3) 我妻賢司, 矢部喜正 (東邦大学). 循環器疾患—state of arts 冠動脈起始異常症。医のあゆみ 1996 ; 別冊 : 767-71.
- 4) 我妻賢司, 矢部喜正 (東邦大学). QCA (定量的冠動脈造影) による冠動脈病変の評価。興和医報 1996 ; 39 : 32-8.

III. 学会発表

- 1) 菊地一郎, 田井久量, 島田孝夫, 福光延吉, 川上憲司. 慢性気管支喘息患者における ^{99m}Tc ヒト血清アルブミン (HSA) エロソルの沈着様式と換気分布および各種パラメータの関係。第 36 回日本胸部疾患学会総会。栃木。4 月。[日胸疾会誌 1996 ; 34 : 319]
- 2) 青木 薫, 田井久量, 岡野 弘, 吉村邦彦, 衛藤義勝. 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。第 36 回日本胸部疾患学会総会。栃木。4 月。[日胸疾会誌 1996 ; 34 : 199]
- 3) 安斎千恵子, 青木 薫, 岡野 弘, 吉村邦彦, 衛藤義勝, 田辺 修ほか. 慢性気道炎症性疾患における CFTR 遺伝子変異 D979A に関する解析。第 36 回日本胸部疾患学会総会。栃木。4 月。[日胸疾会誌 1996 ; 34 : 267]
- 4) Aoki K, Yoshimura K, Eto Y, Tai H, Okano H. Ectopic ossification and expression of the genes for bone morphogenetic proteins in the murine fibrotic lung caused by exposure to bleomycin. ATS/International Conference. New Orleans. May.
- 5) 岡野 弘, 田井久量, 岡島直樹, 竹田 宏, 菊地一郎, 玉利真由美ほか. 特発性間質性肺炎の活動性線維化過程の一指標となるコラーゲン前駆物質の血清総ハイドロキシプロリン。第 54 回間質性肺疾患研究会。東京。6 月。
- 6) 山崎辰男, 外丸晃久, 我妻賢司, 工藤 真, 馬場 潤, 瀧川和俊ほか. 長い再狭窄病変 (LAD, seg. 7, 2 本の側枝病変を含む) に対し, Gianturco-Roubin stent を使用し, 前後で 3-D IVUS にて観察した一症例。日本循環器学会関東甲信越地方会第 160 回学術集会。東京。6 月。
- 7) 宮下吉弘, 田井久量, 安斎千恵子, 秋山一夫, 石井慎一, 青木 薫ほか. 巨大な腫瘤影を呈し, 穿刺排液を施行した胸腺嚢腫と思われた一例。第 31 回慈大呼吸器疾患研究会。東京。6 月。[慈大呼吸器研会誌 1996 ; 8 : 36-8]
- 8) 山崎辰男, 外丸晃久, 我妻賢司, 工藤 真, 馬場 潤, 瀧川和俊ほか. 冠動脈病変に対するステント療法。第 79 回成医会第三支部例会。東京。7 月。
- 9) 吉川 誠, 三穂乙哉, 須江洋幸, 瀧川和俊, 工藤 真, 外丸晃久ほか. 左心機能低下心疾患に対する aprindine 長期投与による心機能変化について。第 44 回日本心臓病学会学術集会。東京。9 月。[J Cardiol 1996 ; 28 : 213]
- 10) Okano H. (Poster Presentation) Total hydroxyproline in sera as a parameter of active fibrosing process of the lung. The 18th World Congress on Diseases of the Chest. San Francisco, California . Oct. [Chest 1996 ; 110(4) suppl : 169S]
- 11) Kikuchi I. Evaluation of deposition rate of aerosols on central airways in chronic asthmatics using Tc99m labelled human serum albumin. The 6th Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology. Kyoto. Oct.
- 12) 帆足茂久, 宮下吉弘, 秋山一夫, 石井慎一, 青木 薫, 玉利真由美ほか. 肺原発悪性リンパ腫の 2 例。第 32 回慈大呼吸器疾患研究会。東京。10 月。[慈大呼吸器研会誌 1996 ; 8 : 59-60]
- 13) 山崎辰男, 外丸晃久, 我妻賢司, 馬場 潤, 瀧川和俊, 工藤 真ほか. Deoxystrocardia (situs-inversus) の LAD lesion への PTCA 後再狭窄に対し GR stent を植え込んだ 1 症例。第 5 回多摩地区虚血性心疾患研究会。東京。10 月。
- 14) 三穂乙哉, 今原佐知子, 瀧川和俊, 工藤 真, 山崎辰男, 吉川 誠ほか. 拡張型心筋症における collagen matrix remodeling と左室拡張能に関する検討。第 80 回成医会第三支部例会。東京。11 月。
- 15) 山崎辰男, 外丸晃久, 我妻賢司, 工藤 真, 馬場 潤, 瀧川和俊ほか. 長い再狭窄病変に対し GR stent を使用し, 前後で 3-D IVUS による観察が有用であった一症例。第 10 回日本冠疾患学会学術大会。神奈川。12 月。
- 16) 宮下吉弘, 清田 康*, 中森祥隆* (*三宿病院). カリニ肺炎による呼吸不全で発症した AIDS の 1 例。第 33 回慈大呼吸器疾患研究会。東京。12 月。
- 17) 工藤 真, 山崎辰男, 我妻賢司, 外丸晃久, 吉川 誠,

岡野 弘, Gianturco-Roubin stent 植え込み後の再狭窄病変に対し transradial approach により cutting balloon angioplasty を施行し IVUS による評価を行った一症例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第 162 回学術集会. 埼玉. 12 月.

- 18) 山崎辰男, 外丸晃久, 我妻賢司, 工藤 眞, 後藤義久, 瀧川和俊ほか. Transradial approach にて GR-II stent を植え込み, 前後で IVUS にて観察した一症例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第 163 回学術集会. 東京. 2 月.
- 19) 我妻賢司, 矢部喜正*, 中野 元*, 石黒 聡*, 内田俊彦*, 永野登益* (*東邦大学) ほか. 血管内エコー法による Palmaz-Schatz ステントおよび Wiktor ステントの拡張効果の評価—遠隔期病変進展との関連—. 第 61 回日本循環器学会総会学術集会. 東京. 3 月.
- 20) 我妻賢司, 矢部喜正*, 中野 元*, 石黒 聡*, 内田俊彦*, 永野登益* (*東邦大学) ほか. Palmaz-Schatz ステント植え込み後における血管内腔狭小化の機序—血管内エコーの経時的観察—. 第 61 回日本循環器学会総会学術集会. 東京. 3 月.

IV. 著 書

- 1) 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 '96. 東京: 文光堂, 1996: 236-9.

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)
助教授: 笠原 洋勇	老年, 総合病院精神医学, 心身医学
助教授: 中山 和彦	精神薬理学, てんかん学
講師: 伊藤 洋	精神生理学 (生体リズム)
講師: 増茂 尚志	臨床脳波学, 精神病理学
講師: 高橋 敏治	精神生理学 (生体リズム)
講師: 館 直彦	精神病理学, 精神分析学
講師: 中村 敬	精神病理学, 森田療法学
講師: 橋本 和幸	精神病理学, 森田療法学
講師: 宮田 久嗣	精神薬理学
講師: 繁田 雅弘	老年, 総合病院精神医学
講師: 須江 洋成	臨床脳波学, てんかん学
講師: 松沢 信彦	精神病理学, 精神分析学

研究概要

I. 精神病理学, 精神療法学

研究活動は, 方法論的に大きく二つに分けることが出来る。ひとつは精神疾患の精神病理学的, 社会精神医学的研究である。いまひとつは, 個人精神療法を通して, 個人の内的な対象関係を明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力動精神医学的な研究である。研究対象の中心は, 前年に引き続き, 境界性人格障害, 自己愛型人格障害, 性別同一性障害を中心にしたパラフィリアなどであるが, これらに関連して話題になってきている心的外傷後ストレス障害, 解離性障害, 引きこもりや, 衝動制御障害その他の行動障害の研究が活発になっている。また, 女性の社会進出をめぐって生じてきている成人期の女性神経症の時代的推移の研究や身体表現性障害の再評価といった神経症を対象とする研究も引き続き行われている。精神分裂病に関しては, その長期経過や QOL, 気分障害に関しては, 鬱病の患者教育, 鬱病遷延化のメカニズム, コタール症候群などの重症鬱病などが研究対象となっている。思春期青年期精神医学に関しては, 摂食障害, 引きこもり, 不登校をめぐる精神療法的研究がなされた。また, 小児科との連携がはかられる一方で, 厚生省の精神保健対策に関する研究の一環として, 小児科と精神科の児童青年期外来の実態調査が行われた。

II. 森田療法室研究

中心的テーマは現代の神経症に関する精神病理学的、治療的研究である。ことに回避・引きこもりを特徴とする今日的病像の対人恐怖症に関しては、実態調査から治療の工夫に至るまで多面的な研究を遂行した。強迫性障害の治療論については、代表的な精神療法である森田療法の理論的根拠を明らかにすると共に、一般に難治性とされる強迫行為の顕著な症例に対する技法研究を報告した。また嘔吐恐怖や神経性食思不振症など身体化を前景とする症例や青年期の無気力についての臨床研究を発表し、現代的な神経症への森田療法の適用の拡大に努めた。また、対人恐怖の親子関係が治療成果に及ぼす研究も進められた。さらに、森田神経質の研究は当研究班の継続的テーマで或るが、今年度は人格障害との関連、および対人関係の特徴について研究成果を報告した。

III. 精神生理学的研究

本年度は以下の領域において行われた。

A) 臨床研究として、(1) うつ病に対する断眠療法的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の実態調査に関する研究、さらには新たに (3) パニック障害、外傷後ストレス障害における精神生理学的研究、また B) 時間生物学的の研究として、(1) 高濃度の VitB12 の睡眠及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) メラトニンの睡眠及び生体リズムに与える影響、さらに C) その他、(1) 睡眠段階自動判定プログラミングに関する研究、(2) 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の耳鼻科的治療後の治療過程に関する研究 (耳鼻科との共同研究) 等がなされた。これらの成果は日本睡眠学会、日本時間生物学会、日本ドイツ睡眠学会等において報告され、精神医学、臨床精神医学、Sleep Research 等の雑誌に発表された。今後は、実際の臨床場面に応用可能な研究成果を目標とする研究領域をさらに充実発展させていく予定である。

IV. 薬理生化学

基礎、臨床両面に互る研究がなされた。A) 基礎研究ではラットを用いて、(1) 脳透析法による 5-HT_{1A} セロトニン受容体作動薬の内側前頭前野のアセチルコリン ACh 濃度に及ぼす影響、ならびに ACh 分解酵素阻害薬 (臭化ジスチグミン) の脳内メカニズムに関する行動薬理学的研究、(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研究、A 脳虚血におけるユビキチン遺伝子発現に

関する研究がなされ、B) 臨床的研究では、(1) 摂食障害の臨床経過と生化学的検査異常の関連、(2) 臭化ジスチグミンの副作用、(3) 老年痴呆における ACh 分解酵素値測定の臨床的意義、(4) 気分障害における Na-K 共対向輸送、(5) 抗パーキンソン薬の長期投与による有害事象、(6) 気分障害の PET による脳内ドパミン D₁ 受容体、E 月経関連障害、非定型精神病、F 新規薬剤等に関する研究がなされた。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発展させる予定である。

V. 臨床脳波学、てんかん学

臨床脳波の研究では、引き続き各種の精神疾患と徐波 burst との関係についての研究が進められた。また、日常の脳波判読を通して古典的な脳波所見の意義を見直すことも重要な研究課題で、この視点から精神科疾患における diffuse α pattern を呈する症例の特徴について研究が進められた。また、臨床てんかん学では難治性てんかんに対する治療の研究で特に Allopurinol の有効性について検討がなされた。

VI. 老年精神医学

新橋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ならびに富士市立中央病院の 3 施設を中心に研究活動が展開された。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 (東京都老人総合研究所との共同研究)、アルツハイマー病および初老期・老年期うつ病における MRI および SPECT 所見の比較検討、自発脳波に双極子追跡法を応用したアルツハイマー病と Age-associated memory impairment の鑑別診断に関する研究 (スウェーデン、カロリンスカ研究所、老年病学教室との共同研究)、他科入院中の老年患者における精神症状の診断に関する調査、初老期・老年期の身体表現性障害の操作的診断における問題など、従来の研究を継続し、新たに、初老期・老年期の気分障害・不安障害におけるライフイベントの果たす役割に関する研究を開始した。これらの成果は、成医会、日本精神神経学会、日本老年精神医学会、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、老年精神医学雑誌、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、および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

本研究班は、身体医学の診断、治療、過程で観察される精神医学的・心理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意義を明らかにすることを目的としている。先進医療を提供する特定機能病院では、治療者・患者関係における人間学的な配慮がややもすると後手になりやすい。また、近年とくに注目されているサイコオンコロジー、ことに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、癌患者への告知およびその家族の対応や真のニーズについて検討した。患者やその家族の不安や葛藤、告知しないで欲しいと望む家族の要望の社会心理的背景の検討を行った。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つつある。一方、外来通院により改善したうつ病者のうつ病予防プログラム(DPP)の実施は柏病院精神神経科において継続されており、我国唯一の認知行動療法のうつ病への実践として定着しつつある。週1回8週間の講習とホームワークを受けた患者からの反響は日々の生活に自信を得たとの感想からも有意義に思われる。

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, 小野和哉. 暴力的衝動行為の精神病理. 精神科治療 1996; 11: 903-10.
- 2) 牛島定信, 小野和哉. 精神医学における最近の女性の同一性問題. 臨精医 1996; 25: 913-7.
- 3) 館直彦. 思春期青年期を取り巻く現代の家族状況. ストレス科 1996; 11: 451-6.
- 4) 堀史朗. 終わりある共感と終わりなき共感. 精分析研 1997; 41: 12-20.
- 5) 堀史朗. Kohutの自己愛概念を再検討する. 精神療法 1996; 22: 604-10.
- 6) 樋口英二郎. 摂食障害を伴う「境界性人格障害」の治療経験. 社精医研紀 1996; 24: 25-32.
- 7) 上別府圭子. 母親の個体化と前思春期の発達一年少型強迫性障害の母親治療を通して一. 児童精医と近接領域 1996; 37: 345-60.

2. 森田療法研究

- 1) 中村敬. 対人恐怖症の現代的病像—神経質の変遷をめぐって—. 森田療会誌 1996; 7: 157-61.
- 2) Hashimoto K, Minakawa K, Kitanishi K. Psychic Trauma and Morita Therapy. Bull Inst Morita Ther, 1995-6; 17-18: 15-21.
- 3) 久保田幹子. 回避傾向の強い対人恐怖症例への入院森田療法. 心理臨床研 1997; 14: 415-25.
- 4) 館野歩. 友人への不信感から不潔恐怖へ発展した思春期の一症例. 森田療紀 1995-6; 17-18: 54-59.
- 5) 塩路理恵子. 思春期対人恐怖症の一例. 森田療紀 1995-6; 17-18: 49-53.

3. 精神生理学的研究

- 1) 伊藤洋, 佐野英孝, 小曾根基裕. 神経症性不眠症に対する外来森田療法の適応. 森田療紀 1996; 17: 29-32.
- 2) 山寺亘, 佐々木三男, 伊藤洋, 小曾根基裕, 佐野英孝, 松永直樹ほか. 睡眠覚醒障害を主訴とした外来患者の臨床的研究. 精神医 1996; 38: 363-370.
- 3) 山寺亘, 佐々木三男, 伊藤洋, 小曾根基裕, 佐野英孝, 松永直樹ほか. 概日リズム睡眠障害に関する臨床的研究. 臨精医 1996; 25: 587-600.
- 4) Takahashi T, Matsunaga N, Sasaki M, Endo T, Yamadera W, Ushijima S, et al. Changes in sleep structure of two subjects who revealed antidromic re-entrainment in circadian rhythm of plasma melatonin associated with an 8-hour advanced sleep schedule. Psychiatry Clin Neurosci 1996; 50: S13.
- 5) Endo T, Schwierin B, Borbely AA, Tobler I. Selective and total sleep deprivation: effect on the sleep EEG in the rat. Psychiatry Res 1997; 66: 97-110.

4. 精神薬理学的研究

- 1) 宮田久嗣. 依存性薬物の精神依存能と精神毒性に関する研究. 平成8年度文部省化学研究費補助金研究成果報告書.
- 2) Noga M, Hayashi T, Tanaka J. Gene expressions of ubiquitin and Hsp 70 following focal ischemia in rat brain. Neuro Report 1997; 8: 1239-1241.

5. 老年精神医学

- 1) Kasahara H, Karasawa A, Ariyasu T, Tsukahara T, Satoh J, Ushijima S. Alcohol dementia and alcohol delirium in aged alcoholics. Psychiatry Clin Neurosci 1996; 50: 105-11.
- 2) 笠原洋勇, 山田英夫, 丹野宗彦, 柄沢昭秀, 小林充, 遠藤和夫. 健常老人脳の10年間画像追跡中に発症した痴呆に関する研究—痴呆の臨床の指標について—. 社

精医研紀 1996 ; 25 : 9-16.

- 3) Julin P, Jelic V, Shigeta M, Almkvist O, Svensson L, et al. Combined measurement of regional brain volume and perfusion in Alzheimer's disease using co-registered MRI/SPECT. *Neurobiol Aging* 1996 ; 17 : 113.
- 4) Shigeta M, Jelic V, Usui M, Kinoshita T, Lehmann D, Julin P, et al. Changes of EEG model source location in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996 ; 17 : 164.
6. 臨床脳波学, てんかん学
- 1) 三宅 永. 精神科患者の脳波における BURST の意義. *慈恵医大誌* 1996 ; 111 : 323-36.
- 2) 三宅 永, 須江洋成, 中野浩志, 増茂尚志, 牛島定信. 徐波群発を呈した自己臭症の 1 例. *臨脳波* 1996 ; 38 : 575-8.
- 3) 三宅 永, 須江洋成, 増茂尚志, 中野浩志, 高橋千佳子, 牛島定信. 脳波で群発徐波を示した精神分裂病の臨床的研究. *臨精医* 1996 ; 25 : 1199-207.
- 4) 須江洋成, 三宅 永, 檜山俊夫, 中山和彦, 牛島定信. Allopurinol の単剤治療が極めて有効と思われた例. *神精薬理* 1996 ; 18 : 529-32.
7. 総合病院精神医学
- 1) Kasahara H, Shinozaki T, Nishimura H, Nakano H, Takanashi Y, Nukariya Y, et al. A case of hypothyroidism with schizophrenia-like disorder-study of case reports in Japan-. *Jikeikai Med J* 1996 ; 43 : 221-32.
- 2) 忽滑谷和孝, 高梨葉子, 西村 浩, 笠原洋勇, 牛島定信, Yamamoto J. 抑うつ気分予防のための教育プログラム—1 年後の追跡調査—. *メンタルヘルス岡本記念財団研究助成報告集*, 1996 ; 8 : 101-6.
- 3) 笠原洋勇. 高齢者のうつ病の諸相—抗うつ薬による治療. *老年精医誌*, 1996 ; 7 : 195-201.

II. 総 説

- 1) 牛島定信. 精神医学における行動障害の現代的意義. *臨精医* 1996 ; 25 : 761-5.
- 2) 牛島定信. 同一性障害の変遷. *教と医* 1996 ; 44 : 1163-8.
- 3) 牛島定信. 病人の心理. *耳鼻展望* 1996 ; 39 : 182-7.
- 4) 丸山 晋, 牛島定信. 精神疾患のリハビリテーション. *臨と研* 1996 ; 73 : 1328-32.
- 5) 笠原洋勇. 家庭介護者の陥りやすい心の病. *こころの科学* 1996 ; 71 : 27-32.
- 6) 笠原洋勇. これからの在宅ケアはどうかかわるか. 知っておきたい在宅看護の目標. *こころの臨床アラカルト* 1996 ; 15 : 2-6.
- 7) 笠原洋勇. 高齢者のうつ病. *日老年精医誌* 1997 ;

32 : 99-105.

- 8) 笠原洋勇, 佐野英孝. 仮面うつ病—特徴, 治療, 予後. *実践内科シリーズ* 1996 ; 5 : 105-11.
- 9) 中村 敬. 強迫行為. *臨精医* 1996 ; 25 : 881-8.
- 10) 松沢信彦. 病的借金. *臨精医* 1996 ; 25 : 841-6.

III. 学会発表

- 1) 牛島定信. 特別講演「精神療法学からみたターミナルケア」, 第 10 回サイコソコロジ学会, 第 2 回日本緩和医療学会合同大会. 千葉. 3 月.
- 2) 中山和彦, 勝 久寿, 宮田久嗣, 古賀聖名子, 鶴岡直美, 桧山俊夫ほか. 臭化ジスチグミンがラット内側前頭前野のアセチルコリン濃度におよぼす影響. 第 26 回日本神経精神薬理学会. 東京. 10 月.
- 3) Itoh H, Matunaga N, Ozone M, Sasaki M : Effects of vitamin B12 on nocturnal sleep and circadian rhythms. Japan-Germany sleep congress, Erfurt, Germany. Oct.
- 4) 高橋敏治, 佐々木三男, 伊藤 洋, 牛島定信, 本間研一, 本間さとほか. 8 時間の位相前進シフトが睡眠構造と visual analog scale (VAS) からみた主観的症状に与える影響第 21 回日本睡眠学会. 札幌. 6 月.
- 5) Nakamura K : Morita Shinkeishitsu Personality and Social Phobia : Cognitive, Affective and Behavioural Processes. 26th International Congress of Psychology. Montreal. Aug.
- 6) 宮田久嗣, 勝 久寿, 桧山俊夫, 中山和彦, 牛島定信. ラットのニコチンによる conditioned place preference における側坐核と内側前頭前野の関与. 第 19 回日本生物学的精神医学会, 大阪, 3 月.
- 7) 上別府圭子. 「世話役の子ども」から回復—申し訳なさを考察—. 日本精神分析学会第 40 回大会. 東京. 10 月.
- 8) 呉 太善, 前川喜平, 堀 史朗, 牛島定信. 大学病院における児童精神医学臨床の実態について. 第 37 回日本児童青年精神医学会総会. 山形. 10 月.
- 9) Higuchi H, Itoh H, Ushijima S. Multivariate analysis of remission process of mania. 10th world Congress of Psychiatry, Madrid, Aug.
- 10) Nukariya Y, Yamamoto J, Ushijima S, Kasahara H, Takanashi Y, Nishimura H. Depression prevention course for Japanese in Los Angeles. 10th World Congress of Psychiatry. Madrid. 1996. Aug.
- 11) Endo T, Roth C, Landolt HP, Werth E, Aeschbach D, Achermann P, et al. REM sleep regulation in humans : Effect of selective REM sleep deprivation. 13th Congress of the European Sleep Research Society. Brussels. 1996. Jun.

- 12) 塚原達也, 佐藤譲二, 牛島定信, 丸山 晋. 分裂病患者のQOS—主に主観的QOLと疾患・障害の受容について—. 第92会日本精神神経学会総会. 札幌. 5月.
- 13) Nakanishi T, Yamada H, Tanno M, Kobayashi M, Karasawa A, Kasahara H et al. MRI study of brain in aged volunteers. T2high intensity lesions and higher order cortical function. 10th World Congress of Psychiatry. Madrid. Aug.
- 14) 高梨葉子, 西村 浩, 忽滑谷和孝, 増茂尚志, 笠原洋勇, 牛島定信. うつ病の再発予防を目的とした教育プログラムの試み. 第92会日本精神神経学会. 札幌. 5月
- 15) 和久津里行, 館 直彦, 柳川裕紀子, 小野和哉, 松沢信彦, 牛島定信. 経過中に精神的エピソードを示した摂食障害症例の臨床特徴について. 第92会日本精神神経学会総会. 札幌. 5月.
- 16) 水野久満子, 橋本和幸, 中村 敬, 三宅由子, 北西憲二, 牛島定信. 森田療法適応患者の対人関係の特徴について. 第14回森田療法学会. 岡山. 10月.
- 17) 勝 久寿, 中山和彦, 宮田久嗣, 松山俊夫, 鶴岡直美, 古賀聖名子ほか. 新規5HT1AアンタゴニストMKC-242がラット内側前頭前野アセチルコリン濃度に及ぼす影響. 第26回日本神経精神薬理学会. 東京. 10月.
- 18) 野賀正史, 高田耕司, 大川 清, 塚田 裕, 藤室雅弘, 沢田 均ほか. 熱ショックに伴う細胞内ユビキチンの動態. 第69回日本生化学会. 札幌. 8月.
- 19) 加田博秀, 笠原洋勇, 中野浩志, 西村 浩, 牛島定信. 老人性痴呆疾患センター受診者のMRI所見について—正常者との比較—. 第92回日本精神神経学会総会. 札幌. 5月.
- 20) 草野美穂子, 中村 敬, 牛島定信. 神経性食思不振症の身体と自己感覚について. 第19回日本精神病理学会. 新潟. 10月.
- 3756: 114-5.
- 2) 牛島定信. 精神科初期研修のあり方. 日本医事新報 1996; 3764: 103.
- 3) 牛島定信. 母性愛, 夫婦別姓, そして父親. 精神療法 1996; 22: 488-90.
- 4) 笠原洋勇. 高齢者のうつ病—特徴, 治療, 予後. ソムニ 1996; 4: 6-7.
- 5) 笠原洋勇. 座談会: 痴呆の医療—社会福祉をめぐる現状と将来—. 老年精神医学雑誌 1997; 8: 73-83.

IV. 著 書

- 1) 牛島定信. 対象関係論的精神療法. 東京: 金剛出版, 1996.
- 2) 牛島定信 (編著). 精神科MOOK 増2 精神分析療法. 東京: 金原出版, 1996.
- 3) 牛島定信 (編著). 精神保健. 東京: メヂカルフレンド社, 1997.
- 4) 中山和彦. 特定不能な精神疾患. 東京: 星和書店, 1996.
- 5) 中山和彦 (編著). 非定型精神病. 東京: 星和書店, 1996.

V. その他

- 1) 牛島定信. 精神病理学の定義. 日本医事新報 1996;

小児科学講座

教授：前川 喜平	小児神経学，発達神経学
教授：後藤 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：的場 雅子	小児循環器病学
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
講師：井田 博幸	先天性代謝異常

研究概要

I. 神経・精神研究班

① 神経成長因子 (NGF) およびその受容体 (NGFR) に関する研究では、NGF/NGFR カスケードの神経細胞における発現調節機構を検討した。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 感覚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みられることを報告した。⑤ 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。⑥ 実験的トキソプラズマ感染では脳の発育遅滞が小頭症を起こすことを明らかにした。

II. 代謝研究班

① 遺伝、先天異常、先天代謝異常の研究では、臨床的には先天奇形、染色体異常症の遺伝相談、臨床症候の検討、fibroblast growth factor 遺伝子の異常

による奇形症候群の解析を Achondroplasia, Thanatophoric dysplasia, Pfeiffer 症候群など約 30 例の分析を行い遺伝子異常を解明した。また先天代謝異常症の研究ではゴーシェ病患者の遺伝子解析を行い神経型、骨型を来す患者の遺伝子変異を明らかにした。また酵素補充療法にともなう臨床経過、遺伝子変異との相関も明らかにした。遺伝子治療の研究ではムコ多糖症のマウスモデルである Sly 病を用いて骨髄幹細胞への遺伝子導入を MFG ベクターを用いて検討すると同時にアデノウイルスベクターを用いて少なくとも 1 か月の臨床効果を得た。脳への遺伝子治療では直接ベクターを脳室内に注入することにより脳内への移行を確認できた。② 肝消化器の研究では C 型肝炎の母子感染に関して DNA 解析により検討した。また小児の消化性潰瘍の発症機序などの臨床的検討を行っている。また消化管でのアレルギー機序を解明するためアレルゲンの結合部の研究も検討している。

III. 感染免疫研究班

① 感染症：細菌感染症について、敗血症、化膿性髄膜炎、ブドウ球菌感染症について定期的な臨床統計を継続し、実地臨床に非常に有用な情報を提供してきている。ウイルス感染症、細菌感染症ともに in situ hybridization 法を駆使し迅速診断のみならず、感染症の病態についての解明をおこなっている。特に EB ウィルス感染症については NK 細胞への持続感染など特殊な感染形態があることがわかってきた。また、予防医学としては、世界的展望に立った予防接種戦略に協力してきている。

② サイトカインが多くの小児疾患の病態に関与しているが、まだその実体は完全には究明されていない。感染、免疫、膠原病における各種サイトカインの動態を解明すべく研究中である。また、ユニークな研究として細胞運動を直視下にまた定量的に観察する方法を開発し、臨床応用を試みている。

IV. 腎臓研究班

① 腎臓病スクリーニング：東京都、埼玉県および神奈川県で行われた小・中学生の学校検尿成績を経年の推移で見ると全体的に陽性率の低下傾向が認められた。この傾向は中学生に比較して小学生で顕著であった。

② 身体発育と腎機能：先天性腎形成不全小児では思春期の身体発育スパートにともない腎機能の増悪がみられる。body mass の急増にともなう相対的な renal mass の低下と性ホルモンの影響が示唆さ

れる。

③ 骨密度：ネフローゼ症候群患児に対するステロイド療法とシクロスポリン療法が骨密度に及ぼす影響を骨代謝マーカーの変化とともに検討した。ステロイド療法では low turnover, シクロスポリン療法では high turnover な機序により骨密度が低下すると考えられ、両者を併用する際には骨密度の嚴重なモニターが必要である。

V. 血液・腫瘍研究班

① ITP に関しては、SLE でみられる免疫性血小板減少と ITP での血小板減少の異同を、自己抗体の対応抗原レベルで解析し、両者がほぼ同一の性状を有する自己抗体によって引き起こされることが判明した。またサンドウィッチ ELISA による血清 TPO 測定の結果、TPO 産生は骨髄巨核低形成を反映して顕著に増幅し、血小板のみの減少する慢性 ITP では殆んど増加が見られないことが判明した。但し急性 ITP での TPO は慢性型に比べて有意に増加し、急激な血小板減少には反応することが示された。② 悪性腫瘍に関しては、Dana-Farber Cancer Institute との共同研究により、多発性骨髄腫の病因における各種サイトカインの役割と各種癌遺伝子との関係について研究を行っている。その結果、 $TGF\beta$ が骨髄腫細胞に特殊な作用を及ぼしていること及びインターロイキン β が RB 蛋白のリン酸化を介して骨髄腫の増殖を促していることが判明した。骨髄移植に関しては、各種幹細胞における接着因子の役割及び臍帯血幹細胞移植における免疫学的特徴について研究を行っている。

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および遠隔期血清脂質プロファイルの検討、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、及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 QT 延長症候群における細胞内マグネシウムおよび

血清マグネシウムイオン濃度と内科的治療への応用。

VII. アレルギー研究班

① 中畑竜俊教授との共同研究によりヒト・マスト細胞の大量培養方法を確立し、ヒト・マスト細胞の培養を支持するサイトカインは steel factor とインターロイキン β の組み合わせであることを明らかにした。② 培養ヒト・マスト細胞を用いて、マスト細胞が IgE 抗体を介した刺激による即時型ヒスタミン遊離反応のうち、好酸球の選択的浸潤と活性化を支持するサイトカインである MIP-1 α , IL-5, GM-CSF を数時間を経て合成、遊離し、さらにこの刺激されたマスト細胞の培養、上清が試験管内での好酸球の生存を延長することを証明し、即時型反応と遅発型反応を結ぶミッシング・リンクに一つの仮説を示した。

研究業績

I. 原著論文

1. 神経に関する研究

- 1) Arita J, Nakae Y. Development of heart rate variability in quiet sleep during childhood. *Jikeikai Med J* 1997; 44: 23-30.
- 2) Arita J, Hamano S, Nara T, Maekawa K. Intravenous gamma globulin therapy of Satoyoshi syndrome. *Brain Dev* 1996; 18: 409-11.

2. 代謝に関する研究

- 1) Ida H, Rennert OM, Maekawa K, Eto Y. Identification of three novel mutations in the acid sphingomyelinase gene of Japanese patients with Niemann-Pick disease type A and B. *Hum Mutat* 1996; 7: 65-8.
- 2) Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Clinical and genetic studies of five fatal cases of Japanese Gaucher disease type I. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 233-6.
- 3) Ida H, Rennert OM, Kawame H, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Mutation screening of 17 Japanese patients with neuropathic Gaucher disease. *Hum Genet* 1996; 98: 4294-6.
- 4) Ida H, Rennert OM, Kawame H, Maekawa K, Eto Y. Mutation prevalence among 47 unrelated Japanese patients with Gaucher disease: identification of four novel mutations. *J Inher Matab Dis* 1997; 20: 67-73.
- 5) Ohashi T, Watabe K, Sato Y, Saito I, Barranger JA, Matalon R, Eto Y. Gene therapy for meta-

- chromatic leukodystrophy. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 193-201.
- 6) Ohashi T, Watabe K, Uehara K, Sly WS, Vogler C, Eto Y. Adenoviral-mediated genetransfer and expression of human beta-glucuronidase gene in the liver, spleen, and central nervous system in MPS VII mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1287-92.
 - 7) Kurosawa K, Asoh M, Akatsuka A, Matsuo T, Ochiai Y, Maekawa K. A Japanese patient with X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome: an additional case report. *Jpn J Human Genet* 1996; 41: 329-32.
 - 8) Kurosawa K, Ikeda J, Maekawa K. Self-induced vomiting in X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 6: 505-6.
 - 9) Tsuda T, Hasegawa Y, Eto Y. Two novel mutations in a Japanese patient with the late-infantile form of metachromatic leukodystrophy. *Brain Dev* 1996; 18: 400-3.
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 rposomal DNA spacer region. *FEMS Microbiol Lett* 1996; 132: 165-70.
 - 2) Sharer LR, Saito Y, Cunha AD, Ung PC, Gelbard HA, Epstein LG, et al. In situ amplification and detection of HI-1 DNA in fixed pediatric AIDS brain tissue. *Hum Pathol* 1996; 27: 614-7.
 4. 腎臓に関する研究
 - 1) Oikawa T, Freeman M, Lo W, Vaughan DE, Fogo A. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: A new mechanism for anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition. *Kidney Int* 1997; 51: 164-72.
 - 2) Mochizuki H, Joh K, Kawame H, Nozaki H, Ohashi T, Usui N, et al. Mitochondrial encephalomyopathies preceded by de-Toni-Debre-Fanconi syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1996; 46: 347-52.
 5. 血液・腫瘍に関する研究
 - 1) Hirono A (Okinaka Memorial Institute for Medical Research), Iyori H, Sekine I (National Defence Medical College), Ueyama J (Toranomon Hospital), Chiba H (Fuji Central City Hospital), Kanno H (Tokyo Women's Medical College), et al. Three case of hereditary non-spherocytic anemia associated with red blood cell glutathione deficiency. *Blood* 1996; 87: 2071-4.
- 2) Chauhan D (DFCI), Uchiyama H, Akbarali Y (DFCI), Urashima M, Yamamoto KI (DFCI), Libermann TA (DFCI), et al. Multiple myeloma cell adhesion-induced interleukin-6 expression in bone marrow stromal cells involves activation of NF-kB. *Blood* 1996; 1104-12.
 - 3) Urashima M, Ogata A (DFCI), Chauhan D (DFCI), Hatziyanni M (DFCI), Vidriales MB (DFCI), Dederda DA (DFCI), et al. Transforming growth factor b1: differential effects on multiple myeloma versus normal B cells. *Blood* 1996; 87: 1928-88.
 - 4) Dederda DA (DFCI), Urashima M, Chauhan D (DFCI), LeBrun DP (DFCI), Bronson R (DFCI), Anderson KC (DFCI). Interleukin-6 is required for pristane-induced plasma cell hyperplasia in mice. *Brit J Haematol* 1996; 94: 53-61.
 - 5) Urashima M, Ogata A (DFCI), Chauhan D (DFCI), Vidriales MB (DFCI), Teoh G (DFCI), Hoshi Y, et al. Interleukin-6 promotes multiple myeloma cell growth via phosphorylation of retinoblastoma protein. *Blood* 1996; 88: 2219-27.
 - 6) Urashima M, Hoshi Y, Sugimoto Y (SRL), Kaihara C (SRL), Matsuzaki M (SRL), Chauhan D (DFCI), et al. A novel pre-B acute lymphoblastic tumor suppressor and immunoglobulin heavy chain genes. *Leukemia* 1996; 10: 1576-83.
 - 7) Chauhan D (DFCI), Kharbanda S (DFCI), Ogata A (DFCI), Urashima M, Teoh G (DFCI), Robertson M (DFCI), et al. Interleukin-6 inhibits Fas-induced apoptosis and SAP kinase activation in multiple myeloma cells. *Blood* 1997; 89: 227-34.
 - 8) Berchtold P, Muller D, Berardsley D, Fujisawa K, Kaplan C, Kekomaki R, et al. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol* 1997; 96: 477-83.
6. 循環器に関する研究
 - 1) Fuyama Y, Hamada R, Yano I, Fujiwara M, Matoba M, Maekawa K, et al. Long-term follow up of abdominal aortic aneurysm complicating Kawasaki Disease: comparison of the effectiveness of different imaging methods. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 252-5.
 7. アレルギーに関する研究
 - 1) Saito H, Ebisawa M, Tachimoto H, Shichijo M, Fukagawa K, Matsumoto K, et al. Selective

growth of human mast cells induced by Steel factor, interleukin 6 and prostaglandin E₂ from cord blood mononuclear cells. *J Immunol* 1996; 157(1): 343-50.

- 2) Tachimoto H, Ebisawa M, Kimata M, Mori K, Akasawa A, Saito H, et al. Activated human mast cells release factors supporting the survival of eosinophils in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113(1-3): 293-4.
- 3) Sakaguchi N, Saito H, Iikura Y. Effect of interleukin 3 on steel factor-dependent growth of human mast cells from cold blood mononuclear cells. *Jikeikai Med J* 1996; 43: 123-33.
- 4) Akasawa A, Hsieh LS (NIH), and Lin Y (NIH). Comparison of latex specific IgE binding among nonammoniated latex, ammoniated latex and latex glove allergenic extracts by enzyme linked immunosorbent assay and immunoblot inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1166-20.
- 5) Akasawa A, Hsieh LS (NIH), Martin BM (NIH), Liu T (NIH), Lin Y (NIH). A Novel acidic allergen, Hev b5, in latex. Purification, cloning and characterization. *J Biol Chem* 1996; 271(41): 25389-93.
- 6) Igarashi Y (群馬大), Kurosawa M (群馬大), Ishikawa O (群馬大), Miyachi Y (群馬大), Saito H, Ebisawa M, et al. Characteristics of histamine release from human cultured mast cells. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(5): 597-602.

II. 総 説

- 1) 前川喜平. 新しい予防接種—基礎疾患のある児への対応. *神経・重症心身疾患. 小児臨* 1996; 49: 667-704.
- 2) 前川喜平. 乳児健診における境界児の診断と扱い方. *小児保健研* 1996; 55: 166-71.
- 3) 前川喜平. 発達障害児の保健管理. *小児臨* 1996; 49: 374-82.
- 4) 前川喜平. 育児相談における正常. *小児診療* 1996; 59: 1115-21.
- 5) 前川喜平. 熱性けいれん・てんかん・神経疾患における予防接種. *小児科* 1996; 37: 1195-1200.
- 6) 前川喜平. これからの乳幼児健診のあり方と問題点. *小児診療* 1996; 59: 1413-21.
- 7) 前川喜平. 染色体異常を伴う発生異常. 井村裕夫, 緒方悦郎, 高久史麿, 垂井清一郎編集. *最新内科学大系* 72. 東京: 中山書店, 1996: 159-66.
- 8) 前川喜平. 21世紀の子ども達のために. *小児保健研* 1996; 56: 9-12.

- 9) 衛藤義勝. アポトーシスと小児科疾患. *小児診療* 1996; 59: 1814-7.
- 10) 衛藤義勝. 遺伝子治療の理論と臨床的展開, 遺伝子治療. *医のあゆみ* 1996; 642-5.

III. 学会発表

- 1) Kumagai K, Kurihara M, Watanabe M, Noda Y, Maekawa K. A prognosis of epilepsy on severe motor and intellectual disabilities. 5th AOCCN. Turkey. Oct.
- 2) Ohashi T, Kobayashi H, Uehara K, Eto Y. Adenoviral mediated gene transfer and expression of human β -glucuronidase gene in the liver, spleen and central nervous system in MPS VII mice. The Second Annual Meeting of Japanese Society of Gene Therapy. Tokyo. June.
- 3) Ida H, Eto Y. Clinical and genetics features of Japanese patients with Gaucher disease. The American Society of Human Genetics 46th Annual Meeting. San Francisco. Oct.
- 4) Ohishi T, Arai T, Kagimoto S, Okazaki M, Hirai K. Epstein-Barr virus detected in the subcutaneous inflammatory pseudotumor of patients with the unusual antibody response to EBV. The international association for research on Epstein-Barr virus and associated diseases. VII international symposium. Hong Kong. Nov.
- 5) Hoshi Y, Kato Y, Shishikura A, Yamazaki Y. Predeposit autologous blood transfusion in infants and children. 24th Congress of International Society of Blood Transfusion. Makuari. March.
- 6) Fujiwara M, Ogawa K, Sakamoto M. Clinical application of shunt ratio assessment by cardiac blood-pool scintigraphy for pediatric patients with atrial septal defect. The 6th Asia & Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology. Kyoto. Oct.
- 7) Saito H, Tachimoto H, Kimata M, Akasawa A, Iikura Y, Ebisawa M, et al. Activated human mast cells release factors supporting the survival of eosinophils in vitro. 21st Collegium Internationale Allergologicum Meeting. Salzburg. Sep.
- 8) Saito H. Invited lecture "Selective growth of human mast cells induced by steel factor, interleukin 6 and prostaglandin E₂ from cold blood mononuclear cells. (University of Vienna) Vienna. Sept.
- 9) Saito H, Nakajima T (東大), Tachimoto H, Akasawa A, Ebisawa M, Rar C (順大), et al.

- Upregulation of FcεRIα by IgE molecules on human cultured mast cells and basophils. Minisymposium. "IgE and IL-4 Mediated Regulation of FcεRI Expression." The AAAAI/AAI/CIS (the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Association of Immunologists and the Clinical Immunology Society) Joint Meeting. San Francisco. Feb.
- 10) Akasawa A, Tanaka K (国立小児), Shibata A, Shirakata M (国立小児), Capulong MCT (国立小児), Saito H, et al. Extractable latex antigen in latex products. The AAAAI/AAI/CIS (the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Association of Immunologists and the Clinical Immunology Society) Joint Meeting. San Francisco. Feb.
- 11) Ebisawa M, Tachimoto H, Iikura Y, Saito H. Corticosteroids inhibit cytokine production but not histamine release from cultured human mast cells. The AAAAI/AAI/CIS (the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Association of Immunologists and the Clinical Immunology Society) Joint Meeting. San Francisco. Feb.
- 12) Tachimoto H, Ebisawa M, Kimata M (国立小児), Mori K (国立小児), Iikura Y, Saito H. Effect of immunosuppressive drugs on cytokine production from cultured human mast cells and basophils. The AAAAI/AAI/CIS (the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Association of Immunologists and the Clinical Immunology Society) Joint Meeting. San Francisco. Feb.
- 13) Nishioka K, Yasueda H (国立相模原), Ebisawa M, Akiyama K (国立相模原), Iikura Y, Saito H. Preventive effect of the mite-blocking bedding encasing on mite sensitization and the onset of atopic asthma. The AAAAI/AAI/CIS (the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Association of Immunologists and the Clinical Immunology Society) Joint Meeting. San Francisco. Feb.
- 14) 衛藤義勝. 会長講演 Challenge to Neurodegenerative Disorder: Prospect of Future. 第39回日本先天代謝異常学会. 東京. 11月.
- 15) 臼井信男, 今立明宏, 及川 剛, 宿谷明紀, 村松康男, 赤司俊二. 学校検尿による腎臓病スクリーニング成績の年次推移. 第31回日本小児腎臓病学会. 前橋. 7月.
- 16) 松島 宏, 岡藤隆夫, 前川喜平. カスケードに関する研究—レチノイン酸による NGF 受容体の発現誘導と NGF 応答性の変化—. 第99回日本小児科学会学術集会. 熊本. 4月.
- 17) 北島晴夫, 久保政勝, 前川喜平. 思春期における内科的スポーツ障害について. 第43回日本小児保健学会. 横浜. 9月.
- 18) 内山浩志. シンポジウム4 多発性骨髄腫の基礎と臨床. 多発性骨髄腫の病態における接着因子の役割. 第38回日本臨床血液学会. 大宮. 11月.
- 19) 和田靖之, 小林聖名子, 玉置尚司, 北島晴夫, 大木孝太郎, 久保政勝. 小児期におけるブドウ膜炎8例の臨床学的検討. 第28回日本小児感染症学会総会. 東京. 11月.
- 20) 岡部信彦, 山本香代子, 前川喜平. WHO 西太平洋地域における小児呼吸器感染症プログラムについて. 第99回日本小児科学会学術集会. 熊本. 4月.

IV. 著 書

- 1) 前川喜平. ハイリスク児の早期保健指導マニュアル. 東京: 日本小児医事出版, 1997.
- 2) 衛藤義勝. Niemann-Pick 病. 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史麿, 垂井清一郎編集. 神経・筋疾患. 5代謝性・中毒性神経疾患. 東京: 中山書店, 1996: 48-58.
- 3) 堀田秀樹. 痛みと脳波. 二瓶健次編. 小児の痛み (New Mook 小児科9) 東京: 金原出版, 1996: 86-93.
- 4) 臼井信男. ネフローゼ症候群. 水島 裕監修. 疾患・症状別 今日の治療と看護. 東京: 南山堂, 1996: 987-90.
- 5) 前川喜平. 乳児健診. 矢田純一, 柳澤正義, 山口規容子編集. 今日の小児治療指針. 東京: 医学書院, 1996: 39-40.

V. その他

- 1) 前川喜平, 今村栄一編集. 小児科の進歩 17. 小児科学年鑑 1997. 東京: 診断と治療社, 1996.
- 2) 松島 宏, 前川喜平. 第100回日本小児科学会学術集会について. 小児科の進歩 17. 東京: 診断と治療社, 1996: 210-2.
- 3) 柳澤正義, 前川喜平, 白木和夫. 日本小児科学会 100周年記念座談会. 小児科学・小児医療のこれから. 週刊医学界新聞 2233号. 1997. 3. 24: 1-3.
- 4) 前川喜平. 発達神経よりみたしつけ. ふたば 1996; 60: 38-44.
- 5) 岡部信彦. 海外渡航者および外国人・帰国者への予防接種. 小児保健シリーズ No. 44 新予防接種法による予防接種. 平山宏宗, 水原春男編. 東京: 日本小児保健協会, 1996: 86-96.

皮膚科学講座

教授：新村 真人	神経線維腫症，ウイルス性皮膚疾患
助教授：上出 良一	光線過敏症
講師：本田まりこ	ヘルペスウイルス感染症
講師：石地 尚興	ヒト乳頭腫ウイルス感染症
講師：相澤 浩	尋常性痤瘡
講師：澤田 俊一	神経線維腫症

研究概要

I. ヘルペスウイルス感染症

82年1月から96年9月までの性器ヘルペス患者総数は336例(男207例，女129例)で，その患者数は88年をピークに減少している。1型が分離されたのは81例(27%)，2型は220例(73%)である。初感染では1型が65例(76%)，2型は20例(24%)であるが，再発型では1型が16例(7%)，2型が200例(93%)と，圧倒的に2型が分離された症例が多い。一方，再発型では1型が分離されたのは男4例(3%)，女12例(20%)で，2型が分離されたのは男152例(97%)，女48例(80%)であり，男は2型感染者が多かった。

再発を頻繁に繰り返す性器ヘルペス患者の31例中11例(35.5%)はHSVの補体結合反応(CF)が4倍以下であり，2型初感染患者の18例中6例(33.3%)は感染後2カ月を経過してもCFは4倍以下であった。一方1型感染者は全例CF値の上昇がみられた。

II. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

我々はヒト乳頭腫ウイルス(human papillomavirus, HPV)について，臨床的，基礎的研究を行っている。尋常性疣贅に対しDNFBあるいはSADBEを用いたcontact immunotherapyを行いその有用性について日本接触皮膚炎学会で報告した。尖圭コンジロームの治療経過について東京性感染症研究会で報告した。また，パピロウイルス発現系によるHPV3型ウイルス様粒子の産生について日本皮膚科学会で報告した。また，このウイルス様粒子を用いた血清抗体価測定について国立感染症研究所と共同研究を行っている。

III. 神経線維腫症

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の原因遺伝子が，1993年にはNF2の原因遺伝子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などの方法で解析を行なっている。米国ユタ大学との共同研究で，20例のNF1患者を検索し，10例でNF1変異を検出した。さらにNF1患者に生じた神経線維腫において，NF1のsecond hit (somatic) 変異を確認し，報告した。

IV. 光線過敏症

1984年に光線過敏症専門外来を創設以来12年を経たのを機会に，患者動向のまとめを行い第113回成医会総会において宿題報告を行った。総受診患者数は815名で多形日光疹が25%と最も多く，ついで光線過敏型薬疹(15%)，光増悪性疾患(13%)，光接触皮膚炎(10%)，日光蕁麻疹(4%)，慢性光線過敏性皮膚炎(3%)，ポルフィリン症(3%)，色素性乾皮症(1.5%)，種痘様水疱症(1%)であった。

アトピー性皮膚炎患者における光線過敏症状について光皮膚科学的検討を行ったが，最少紅斑量低下やくり返し照射で異常反応を示すものなどその病態は多様であった。

いわゆる「日焼けサロン」による皮膚障害の実態を把握するため，全国大学病院皮膚科ならびに日本臨床皮膚科医学会東京都支部会員の協力を得てアンケート調査を行い，120例の皮膚障害事例を収集した。

V. 乾癬

日常診療において関節痛を訴える乾癬患者にしばしば遭遇する。今回我々は当科乾癬専門外来を受診した患者の中で関節症状を有する症例について臨床的に検討し，第11回日本乾癬学会で報告した。1994年から2年間に乾癬外来を受診した105例(男71例，女34例，平均年齢43.3歳)のうち68例で皮膚以外に病変をみとめ，関節症状25例，高脂血症21例，肝障害19例，爪甲の変形16例，高血圧16例，腎障害9例と，関節症状の合併が最も多かった。関節症状を有する症例は男18例，女7例，平均年齢49.3歳で，この中で関節症性乾癬の診断基準を満た

すものが4例含まれていた。罹患関節部位は、手指関節が最も多く13例、次いで膝関節11例、その他4例であった。10例の罹患関節X-Pでは、関節の破壊、骨膜反応は少なく、ほとんどのものは軽度の変化のみであった。

VI. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は未だ画期的な治療法が見つからないが、最近の学会ではその治療にステロイドの外用剤を使用すべきか否かの議論が盛んである。どちらの説も個々の患者に対する増悪因子の徹底的な解明を重視する点で、当科の方針と一致している。増悪因子の解明は地道な検索が必要であるが、新しい刺激因子としてラテックスの関連を報告した。

現在当科では患者、医療従事者、若手医師を対象にアトピー性皮膚炎を考える会を年に数回開催し、教育活動をしている。

臨床研究としてアトピー性皮膚炎の癢痒の定量化の一貫として、夜間搔破に関するビデオ記録の解析の研究が各方面で評価を得ている。この手法を用いて、癢痒に対する薬剤の効果などの検討へも発展していく予定である。

VII. 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行っている。また悪性黒色腫、乳房外Paget病、悪性神経鞘腫などについては病態などについてコンピューターによるデータベース化を継続し行い、神経線維腫症1に発生した悪性神経鞘腫についての統計的検討について報告した。

一般的には予後不良とされる悪性黒色腫の転移巣に対する放射線治療は一時的に奏効し延命効果が期待される。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が多く、その診断と治療についての検討を行っている。神経線維腫症1に発生する悪性神経鞘腫についても、その発症機序を解明するため遺伝子レベルの解析を行っている。固形癌に対しては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。

VIII. レーザー治療

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、出血もなく再発は一例もみられていない。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、皮膚神経線維腫などの病変に対しても極めて有用である。

皮膚レーザー治療センターが開設され1年を経過した。太田母斑に対しては、selective photothermolysisの概念に基づくQスイッチルビーレーザーを、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。単純性血管腫、毛細血管拡張症の治療には、パルス色素レーザーを用いるが瘢痕形成はほとんどなくほぼ整容的に満足のいく結果を得ることができる。

IX. その他

教授新村真人は7月26,27日に東京で第21回日本研究皮膚科学会総会を開催した。

研究業績

I. 原著論文

1. ヒト乳頭腫ウイルス感染症
 - 1) Kawase M, Orth G, Jablonska S, Blanchet-Bardon C, Rueda LA, Favre M. Variability phylogeny of the L1 capsid protein gene of human papillomavirus type 5 contribution of clusters of non-synonymous mutations and of a 30-nucleotide duplication. *Virology* 1996; 221: 189-98.
 2. 神経線維腫症
 - 1) Sawada S, Florell S, Purandare S, Ota M, Stephens K, Viskochil DH. Identification of NF1 mutation in both alleles of a dermal neurofibroma. *Nature Genetics* 1996; 14: 110-2.
 - 2) Purandare SM, Cawthon R, Nelson LM, Sawada S, Watkins WS, Ward K, Jorde LB, Viskochil DH. Genotyping of PCR-based polymorphisms and linkage disequilibrium analysis at the NF1 locus. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 159-66.
 3. 光線過敏症
 - 1) Nomura N, Zolla-Pazner S, Simberkoff M, Kim M, Saasa S, Lim HW. Abnormal serum porphyrin levels in patients with the acquired immunodeficiency syndrome with or without hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 1996; 132: 906-10.
 - 2) Bernstein EF, Gasparro FP, Brown DB, Takeu-

chi T, Kong SK, Uitto J. 8-methoxypsoralen and ultraviolet A radiation activate the human elastin promoter in transgenic mice: in vivo and in vitro evidence for gene induction. *Photochem Photobiol* 1996; 64: 369-74.

3) 中田良子, 松下哲也, 上出良一. 塩酸ジブカインによる光線過敏型薬疹の1例. *臨皮* 1997; 51: 33.

4) 伊部美葉, 松下哲也, 内田智恵子, 上出良一. アンピロキシカムによる光線過敏型薬疹の2例. *日皮アレルギー誌* 1996; 4: 67-73.

4. アトピー性皮膚炎

1) 上出良一, 石川優子, 伊部美葉, 内田智恵子, 井上奈津彦, 橋本 透, 澤田俊一, 戸沢孝之, 新村真人. アトピー性口唇メラノーシス. *皮膚診療* 1996; 18: 351-4.

2) Ebata T, Itamura R, Aizawa H, Niimura M. Serum sex hormone levels in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 1996; 23: 603-5.

5. 瘡 瘡

1) Aizawa H, Niimura M. Mild insulin resistance during oral glucose tolerance test (OGTT) in women with acne. *J Dermatol* 1996; 23: 526-9.

2) 相澤 浩, 新村真人. 女性瘡瘡患者の血中アンドロゲン動態: ロ. リンデオール投与の影響. *ホルモンと臨* 1996; 44: 115-9.

3) 相澤 浩. 他剤無効例の女性瘡瘡患者に対するCefdinil (CFDN) の有内性検討. *皮紀* 1996; 91: 243-8.

6. 皮膚悪性腫瘍

1) 桜井公子, 古屋紳子, 杉山文子, 筋野 甫, 武田邦彦, 平林隆子, 丸山道彦, 海渡裕郎(東急病院内科), 新村真人. 転移性皮膚癌の3例. *日臨皮医学会誌* 1996; 48: 138-40.

7. レーザー治療

1) 橋本 透, 上出良一, 新村真人. 炭酸ガスレーザーによる眼瞼黄色腫の治療. *臨皮* 1996; 50: 1127-9.

2) 橋本 透, 上出良一, 新村真人. 炭酸ガスレーザーによる毛細血管拡張性肉芽腫の治療. *臨皮* 1996; 50: 657-9.

8. その他

1) 伊丹聡巳, 中田良子, 石川優子, 上出良一, 新村真人. 糖尿病と肥満に合併した融合性細網状乳頭腫症. *臨皮* 1996; 50: 887-9.

2) 大森一範, 小松崎真, 横井 清, 新村真人, 衛藤義勝(小児科). インスリン非依存性糖尿病を合併した小児のreactive perforating collagenosis. *皮膚診療* 1997; 19: 135-8.

3) 泉 裕乃, 福代三根, 本田まり子, 新村真人, 伊藤義彦(明石医院). Nonannular type のgeneralized

granuloma annulare の2例. *臨皮* 1996; 50: 719-21.

4) 泉 裕乃, 伊丹聡巳, 内田智恵子, 上出良一, 新村真人. リン酸コデインによる膿疱を伴った猩紅熱型薬疹の1例. *臨皮* 1997; 51: 137-9.

5) 谷野千鶴子, 石川高康, 上出良一, 新村真人. グイエット中に発症した色素性痒疹の1例. *臨皮* 1997; 51: 27-9.

6) Mihara I, Minesaki Y. Congenital atrophic plaque. *J Dermatol* 1996; 23: 832-5.

II. 総 説

1. ヘルペスウイルス感染症

1) 新村真人. 抗ヘルペス薬—最近の進歩—. *炎症と免疫* 1996; 4: 85-90.

2) 新村真人, 本田まりこ. 単純ヘルペスウイルス. *臨検* 1996; 40: 699-701.

3) 本田まりこ, 新村真人. ヘルペス. *検と技* 1996; 24: 699-701.

4) 本田まりこ, 新村真人. 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.

5) 本田まりこ, 新村真人. 新しい免疫学的検査法・遺伝子診断法単純ヘルペス. *臨検* 1996; 40: 699-701.

2. 神経線維腫症

1) 新村真人, 伊藤寿啓. 皮膚病変と von Recklinghausen 病. *病理と臨* 1997; 15: 134-40.

2) 本田まりこ, 新村真人. Recklinghausen 病. *Medicina* 1996; 33: 665-8.

3) 本田まりこ, 伊藤寿啓, 新村真人. 神経線維腫症とマスト細胞. *アレルギー科* 1996; 2: 271-6.

4) 本田まりこ, 新村真人. 神経線維腫症2の遺伝子診断. *日皮会誌* 1996; 106: 1652-3.

5) 橋本 透. レックリングハウゼン病の治療—手術的治療—. *日小皮会誌* 1996; 15: 55-7.

3. 光線過敏症

1) 上出良一. 薬剤による光線過敏症. *アレルギー科* 1996; 2: 197-204.

2) 上出良一. 色素性乾皮性. *小児内科* 1996; 28: 444-8.

3) 上出良一. 光線過敏症とその対策. *日医雑誌* 1996; 117: 935-9.

4) 上出良一. 紫外線防御の皮膚科学的意義. *日本化粧品技術者会誌* 1996; 30: 265-72.

5) 上出良一. 薬剤と光線過敏症(2)非ステロイド系消炎剤. *皮の臨* 1996; 38: 1265-72.

4. その他

2) 上出良一. 粉瘤のへそ抜き療法. *日皮会誌* 1996; 106: 1626-8.

- 2) 上出良一. インターネットとはどういうものか. 日皮会誌 1996; 106: 1824-6.

III. 学会発表

1. ヘルペスウイルス感染症
 - 1) 横井 清, 本田まりこ, 新村真人, 伊東佑英, 本藤良 (日獣畜産大). 日本, 韓国, 中国における水痘・带状疱疹ウイルス株のDNA解析. 第21回研究皮膚科学会年次学術大会. 東京. 7月.
 - 2) Honda M, Niimura M. Role of cytokines in a case of atopic dermatitis with eczema herpeticum. 4th Annual Meeting of the International Herpes Management Forum (IHMF) & Valtrex Meeting. Barcelona. Nov.
 - 3) 本田まりこ, 新村真人. 日本人 HIV 感染者にみられた Kaposi 肉腫組織内の KSHV. 日本性感染症学会第9回学術大会. 倉敷. 11月.
2. ヒト乳頭腫ウイルス感染症
 - 1) 川瀬正照, 新村真人. バキュロウィルス発現系によるヒト乳頭腫ウイルス3型 (HPV3) のウイルス様粒子の産生. 第95回日本皮膚科学会学術大会. 札幌. 6月.
3. 神経線維腫症
 - 1) 新村真人. レックリングハウゼン病について. 第83回日本皮膚科学会山陰地方会. 米子. 4月.
 - 2) 本田まりこ, 新村真人. 教育コース III 「遺伝子診断」神経線維腫症2の遺伝子診断. 第95回日本皮膚科学会学術大会. 札幌. 6月.
 - 3) 澤田俊一, 新村真人, Viskochil D. 神経線維腫症 (NF1) 遺伝子変異の検出. 第95回日本皮膚科学会学術大会. 札幌. 6月.
 - 4) 澤田俊一, 新村真人, Viskochil D. Identification of NF1 mutations in both alleles of a dermal neurofibroma. 第21回研究皮膚科学会年次学術大会. 東京. 7月.
 - 5) 橋本 透. Recklinghausen 病の治療—手術的治療—. 第20回日本小児皮膚科学会. 山口. 6月.
4. 光線過敏症
 - 1) Takeuchi T, Gasparro FP, Brown DB, Kong SK, Lopresti N, White T, Chang P, Uitto J, Bernstein EF. 8-methoxypsoralen and ultraviolet A radiation activate the human elastin promoter in transgenic mice: in vivo and in vitro evidence for gene induction. 57th Annual Meeting, Society for Investigative Dermatology. Washington DC. May.
 - 2) Takeuchi T, Kong SK, Brown DB, Vu A, Chang P, Uitto J, Bernstein EF. A novel, rapid and sensitive method for evaluating compounds offering protection against cutaneous photodamage. 第21

- 回研究皮膚科学会年次学術大会. 東京. 7月.
 - 3) 上出良一. UVB と PUVA の作用免疫学的作用. 第11回日本乾癬学会総会学術大会. 弘前. 8月.
 - 4) Yonemoto H, Sawada S, Inaba Y, Niimura M. Three cases of linear IgA bullous dermatosis. The 5th China-Japan Joint Meeting of Dermatology. Beijing, China. Oct.
 - 5) Kamide R, Tajima T, Ibe M, Matsushita T. A variety of skin responses to ultraviolet irradiation in the patients with atopic dermatitis. The 5th China-Japan Joint Meeting of Dermatology. Beijing, China. Oct.
5. 乾癬
 - 1) 布施暢子, 井上奈津彦, 新村真人, 和田靖之 (小児科). コルヒチンが奏効した小児汎発性膿疱性乾癬の1例. 第11回日本乾癬学会総会学術大会. 弘前. 8月.
 6. アトピー性皮膚炎
 - 1) Kamide R, Ishikawa Y, Uchida C, Hashimoto T, Ibe M, Sawada S, Inoue N, Tozawa T, Niimura M. Atopic labial melanosis—A post inflammatory pigmentation often seen on the lips of patients with atopic dermatitis. Clinical Dermatology 2000. Vancouver. May.
 - 2) 江畑俊哉, 今村亜紀子, 谷所克己, 泉 裕乃, 福代三根, 相澤 浩, 上出良一. アトピー性皮膚炎患者の夜間の搔破について—赤外線ビデオカメラを用いた測定. 第95回日本皮膚科学会学術大会. 札幌. 6月.
 - 3) 田嶋 徹, 伊部美葉, 松下哲也, 上出良一. アトピー性皮膚炎患者における光線反応性の検討. 第95回日本皮膚科学会学術大会. 札幌. 6月.
 7. その他
 - 1) Nakada Y, Matsushita T, Kamide R. The association of metal allergy in polymorphic light eruption. Clinical Dermatology 2000. Vancouver. May.
 - 2) Nomura N, Honda M, Niimura M. A case of pseudoxanthoma elasticum with gastrointestinal bleeding. The 5th China-Japan Joint Meeting of Dermatology. Beijing, China. Oct.
- ### IV. 著 書
- 1) 新村真人. 神経線維腫症1型. 垂井清一郎, 多田啓也編. Molecular Medicine 遺伝子病マニュアル・下. 東京: 中山書店, 1996: 158-9.
 - 2) 上出良一. ホームページで情報発信. 上出良一編. インターネット入門 for Medicine. 東京: Medical View, 1996: 68-83.
 - 3) 本田まりこ. 皮膚粘膜の単純ヘルペス. 新村真人,

山西弘一編。ヘルペスウイルス感染症。東京：中外医学社，1996：158-63.

4) 井上奈津彦，上出良一。皮膚癢痒症の治療—外用療法—その現状と問題点。宮地良樹編。実地医家のための皮膚癢痒症へのアプローチ。東京：先端医学社，1996：116-23.

5) 新関寛二。皮膚科領域の伝染病関連法規と学校保健法の解説。大城戸宗男編。皮膚科外来患者の指導。東京：医歯薬出版，1996：275-84.

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：山田 哲久	放射線診断学
講師：福田 国彦	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：福田 安	放射線診断学
講師：畑 雄一	放射線診断学
講師：森 豊	核医学
講師：関根 広	放射線治療学
講師：宮本 幸夫	放射線診断学

研究概要

I. 放射線診断学

1. 超音波

膀胱腫瘍のパワードプラ診断に対し，泌尿器科と共同研究を行った。その結果，腫瘍血管の増生状態，FFT解析によるPIやRIなどのパラメータ，血流マッピングの特徴などを総合的に判断することにより，膀胱腫瘍の悪性度がある程度推測可能であることが判明した。

内科1との共同研究により，慢性肝炎(特にC型)における，#8，#12のリンパ節の超音波像と血液生化学データや肝生検組織像との比較を行った。その結果，両者の間に有意な相関を認めたため，今後，インターフェロン療法等による治療効果判定や患者の予後推定において，超音波検査によるリンパ節評価が有用となる可能性が示唆された。

2. MRI

エコー時間の短縮によるMRAの画質向上を試みた。3D-FLASHを用い3 msecのエコータイムで撮像することにより，乱流による無信号化を軽減することができた。これにより狭窄性血管病変の診断能が著しく向上した。また，turbo-FLASH法によるMRAでは，MPRによる任意方向の再構成を行うことにより，腎動脈や腹腔動脈などいままでも観察が困難であった動脈枝が，鮮明に観察できるようになり，腎血管性高血圧症の評価やスクリーニングに有用であることがわかった。

MRIによる膝関節の経年的変化と変形性関節症について，整形外科と共同研究を行った。健常人における経年的変化のみでは，変形性膝関節症に至る

ことはないこと、明らかな先行疾患や外傷のない症例では、半月板の損傷が変形性膝関節症の発症に深く関わっていることが示唆された。

スポーツクリニックとの共同研究により、長距離ランナーの足底筋膜炎において、MRIは損傷範囲と損傷程度の評価に優れ、その診断と治療方針の決定に極めて有用な検査であることが分かった。

3. CT

進行胃癌患者において、水400ml経口摂取後、背臥位に加え右側臥位の撮影を加えることで、隣接臓器への浸潤の評価がより正確に行えることが判明した。

4. IVR

手術非適応のIII、IV期進行子宮癌を対象に、局所の血行改変の後、シスプラチン15mg/日、計150mgを1クールとしてリザーブ動注療法を施行した。多くの症例で腫瘍の縮小効果が認められ、治癒切除が可能となった。

PTO、B-RTO等の経皮経血管の静脈瘤硬化療法を、主に胃静脈瘤を対象として行い、良好な成績をあげている。

これまで有効な治療法がなかったびまん性ないし多発性原発性肝癌に対して、抗癌効果が強く、腫瘍集積効果の高いジノスタチンスチマラマー(SMANCS)の動注療法を行っており、治療効果が期待される。

5. 画像ファイリングおよび報告書作成システムの開発研究

ACR病名コードの正確で簡便な自動入力法と、同コードに基づいて各臓器やモダリティ等に特化した簡便な辞書作成ソフトを開発し、診療に利用している。

II. 核医学

1. 腫瘍シンチグラフィ

^{99m}Tc -MIBIは心筋シンチグラフィ用の製剤として開発されたが、優れた腫瘍集積性を示すため腫瘍シンチ製剤として注目を集めている。今回我々は、甲状腺癌、副甲状腺腺腫、乳癌におけるその臨床的有効性を検討した。特に副甲状腺腺腫の描出に関しては、planar、およびSPECTを用いることにより、従来の ^{201}Tl よりも優れた描出能が期待された。特に異所性の副甲状腺腺腫には欠かせない検査と考えられた。副甲状腺の過形成についての描出能は副甲状腺腺腫よりも低かった。

2. 脳シンチグラフィ

脳血流シンチグラフィにより一過性全健忘での海

馬及びその周辺領域の血流低下をSPECT3次元画像で捉え報告した。今後症例を重ねることにより、その病態の核心に迫ることが期待された。

新しく開発された ^{123}I -Iomazenilは脳のベンゾジアゼピン受容体に結合する放射性医薬品であるが、この製剤を不安障害、およびてんかん症例に使用してその有用性を報告した。

3. 心筋シンチグラフィ

^{123}I -BMIPPによる心筋脂肪酸代謝シンチグラフィにより、冠動脈狭窄症を評価し、その臨床的意義を検討し、有用性を報告した。

4. 肺シンチグラフィ

^{99m}Tc -DTPAエアロソールによる肺胞上皮透過性の研究を行い、実験動物肺塞栓モデルで認められた透過性の亢進を臨床例での急性期の肺塞栓症で確認し、その臨床的意義について検討した。

肺塞栓症、肺梗塞の原因となる下肢静脈血栓症の治療に下大静脈フィルターが使用されている。その下大静脈フィルターによる血流動態の変化を、 ^{99m}Tc -MAAによるRN-Venographyで評価し、著しい側副血行路の評価にはRN-Venographyが有用であることを報告した。

5. 非密封線源による治療

^{89}Sr により骨転移病巣の治療を行った。本邦では治験の状態である ^{89}Sr による骨転移病巣の痛みに対し有効な治療効果が得られた。今回はこれまで ^{89}Sr が β 線のみしか放出しないため、 ^{89}Sr の分布を画像化することは難しいと考えられていたが、制動放射線を利用し ^{89}Sr の体内分布を捉えることに成功し、骨シンチで捉えられた骨転移病巣に ^{89}Sr が集積していることを確認した。今後、治療方針を決める一つの情報となると考えられた。

III. 放射線治療学

基礎研究

1. 輸血血液への放射線照射に伴う輸血パックの放射化について

近年、輸血による副作用としてGVHDが注目されている。予防が最重要であり、そのためには輸血血液への放射線照射が最も有効である。これまで、多くの施設では放射線治療用のリニアックX線照射装置を用いて照射を行ってきた。照射線質による影響についてはこれまで研究されてこなかった。我々は、治療用リニアックX線および電子線を用いて、輸血血液ならびに輸血パックへの影響についてアイソトープ研究施設と共同で研究した。その結果、10MV以上のX線照射では、輸血パックが放射化する

事実を証明した。これは、X線に混入する中性子により輸血バック中の ^{37}Cl が(n, γ)反応で ^{38}Cl になったことを証明した。検出限界以下であるが、同様な反応と、 ^{23}Na (n, γ) ^{24}Na が血液中でも起こりうることを示唆した。現在、血液照射の指標となる新しい素材の開発を検討中である。

2. 放射線抵抗性の獲得機構の実験的解析

放射線抵抗性は生物の発分化過程で獲得すると考えられる。血液細胞は幹細胞が多くのpotentialを持っており、血液系細胞へ分化を遂げるが、顆粒球、リンパ球、単球/マクロファージでは放射線抵抗性にかかなりの相異が存在する。放射線抵抗性の機構を解析するために、高線量放射線照射に伴う変化を末梢血を用い検討した。X線照射後の末梢血から比重遠心法によりリンパ球層を分離しIL-2存在下に培養した。10 Gy以上の大線量の照射により、リンパ球は減少するが、新たに接着性巨細胞の出現を認めた。フローサイトメータによる解析、および免疫染色による検鏡により単球/マクロファージが誘導されたことがわかった。今後、誘導された巨細胞の染色体分析により放射線に対する感受性を検討する予定である。尚、この研究は微生物第1、臨床病理、分子免疫と共同で行っている。

臨床研究

1. 新しい腫瘍スクリーニング・マーカーの臨床研究

増殖が盛んな癌細胞において、細胞シグナル伝達系のイノシトール代謝に関係するある種の蛋白(A-蛋白と命名)が盛んに合成されていることが報告されている。この事実は、A-蛋白に対する抗体を用いたアッセイで確認された。A-蛋白は癌の組織特異性ではなく、生物学的な活性を反映すると考えられ、癌に対する幅広いスペクトラムを持っているようである。我々は、抗A-蛋白ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を用いた新しいアッセイ系を用い、癌診断のスクリーニングに対する感度および特異性に関し臨床応用できるか検討中である。

2. ^{192}Ir -高線量率小線源治療(HDR)の臨床応用

癌の放射線治療成績の向上は、癌巣へ高線量を均等に照射し、かつ正常組織への照射線量を可能な限り少なくすることである(空間的線量配分)。この実現には、陽子線治療や重粒子線治療のような重装備の治療が考えられるが、設備費や容積の問題で私立大学での運営は不可能である。一方、小線源治療は空間的線量配分は理想的であり、設備費や容積の観点からも私立大学での運営において理想的と考え

る。従来、職業被曝の点から小線源治療は敬遠されがちであったが、今回導入された ^{192}Ir -HDRは線源が小型で短時間で治療が終了するため、気管支、食道はじめ術中組織内治療等に応用可能である。しかも、職業被曝はなく安全である。現在、この理想的な治療装置の可動に備え、各疾患に対するプロトコルを作成中である。

(編集部より)

川上憲司教授は病気療養中のところ、平成9年3月26日、本学附属病院において逝去された。放射線医学講座担当教授は後任教授が選任されるまでの間、岡村哲夫学長が兼任することになった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 佐久間亨, 福田 安, 原田潤太. MRmammmographyと乳癌病理組織との対比. 臨画像 1996; 12: 128-32.
- 2) 三井田和夫, 中田典生, 原田潤太. AIRISの臨床報告: オープンタイプMRI元年. Innervision 1996; 11: 21-4.
- 3) 山田哲久, up date 血管造影一診断および治療への応用骨盤内血管造影. 現代医療 1996; 28: 139-45.
- 4) 辰野 聡, 多田信平, 羽野 寛(第一病理学講座). 骨増生を生じた篩骨洞腸管型腺癌の1例. 日磁気共鳴医学会誌 1996; 16: 279-82.
- 5) 辰野 聡, 福田国彦, 入江健夫, 戸崎光宏, 多田信平. Gaucher病のbone crisisにおけるMRIの診断的意義. 日磁気共鳴医学会誌 1996; 16: 217-20.
- 6) 中田典生, 宮本幸夫. 超音波画像データベースおよびレポートシステムの開発. Med Imag Technol 1996; 14: 485-6.
- 7) 尾尻博也, 松本 滋, 豊田圭子, 入江健夫, 辰野 聡, 辻本文雄ほか. 良性対称性脂肪腫瘍の1例. 日磁気共鳴医学会誌 1996; 16: 155-8.
- 8) 福田国彦, 辰野 聡, 土肥美智子, 河野照茂, 白旗敏克, 大畠 襄. 長距離ランナーにおける足底筋膜炎のMRI. 臨スポーツ医 1996; 13: 1281-4.
- 9) Shirakawa T, Fukuda K. New method for evaluation of perigastric invasion of gastric cancer by right lateral position CT. Eur Radiol 1996; 6: 358-61.
- 10) Yamada T, Ohsugi F. Extended intra-arterial cisplatin infusion for treatment of gynecologic cancer after alteration of intrapelvic blood flow and implantation of a vascular access device. Cardiovasc and Int Radiol 1996; 19: 139-45.
- 11) 有村博子, 辰野 聡, 大脇和彦, 青木 学, 松本 滋,

- 関根 広ほか. 子宮体部原発 non-Hodgkin lymphoma の 1 例. 日磁気共鳴医学会誌 1997; 17: 145-8.
- 12) 森 豊, 福光延吉, 内山真幸, 河合恵美(内科 4), 川上憲司. 心筋シンチグラフィにて偶然検出された副甲状腺腺腫と乳癌を合併した 1 症例. 臨核医 1996; 29: 54-7.
- 13) 土肥美智子, 守谷悦男, 森 豊, 川上憲司, 吉沢幸夫. テクネガス装置により作成された ^{99m}Tc -DTPA 微粒子の評価. 日医放線会誌 1996; 56: 48-52.
- 14) 福光延吉, 成田浩人, 内山真幸, 森 豊, 川上憲司. 大視野ガンマカメラを用いた TransmissionCT と emissionCT の同時収集による fusion image の作製. RADIOISOTOPES 1996; 45: 303-5.
- 15) 福光延吉, 戸崎光宏, 内山真幸, 森 豊, 川上憲司, 内田 賢. ^{99m}Tc -MIBI SPECT による乳癌ならびにリンパ節転移の検出に関する ^{201}Tl -SPECT との比較検討. 日医放線会誌 1996; 56: 974-9.
- 16) 凌 慶成, 川上憲司. パセドウ病治療後における身体構成成分の変化. 日医放線会誌 1996; 56: 121-4.
- 17) 小林雅夫, 最上拓見, 内山真幸, 守谷悦男, 森 豊, 大谷洋一ほか. 甲状腺癌転移巣における ^{99m}Tc -MIBI SPECT の意義. 日医放線会誌 1997; 57: 127-32.
- 18) 内山真幸, 須江洋成(精神医学講座), 福光延吉, 森豊, 川上憲司. 不安障害における ^{123}I -Iomazenil を用いたベンゾジアゼピン受容体イメージングの検討 123I-IMP 脳血流シンチグラフィと比較して. 日医放線会誌 1997; 57: 41-6.
- 19) 内山真幸, 須江洋成(精神医学講座), 福光延吉, 森豊, 川上憲司. てんかん患者における ^{123}I -Iomazenil を用いたベンゾジアゼピン受容体イメージングの検討. 日医放線会誌 1997; 57: 47-51.
- 20) 井田正博, 栗栖康寿, 武井 豊, 山下三代子ほか. Echo Planar Imaging: Dynamic study. 映像情報 1996; 27: 25-
- 21) 関根 広, 田中 稔, 瀧上 誠, 吉沢幸夫, 名竹孝志, 兼平千裕. 血液照射に伴う輸血バッグの放射化について. 臨放線 1996; 41: 915-8.
- 22) 青木 学, 山下 孝, 仲澤聖則(自治医大). 食道癌高線率腔内照射の適応決定における超音波内視鏡の有用性. 日医放線会誌 1996; 55: 411-7.
- 23) Otani Y, Sekine H, Aoki M, Kanehira C, Mochizuki S. Is therapeutic gain provided by hyperfractionation irradiation for metastatic vertebral tumor on the basis of the LQ model?. Jikeikai Med J 1996; 43: 143-50.
- 24) 関根 広, 兼平千裕, 望月幸夫. シミュレーションモデルによる高線量率分割照射の低線量率連続照射に対する治療効果比. 日医放線会誌 1996; 56: 866-73.
- 25) 阿部達之, 砂川好光, 中川昌之, 兼平千裕, 加藤孝邦, 島田士郎. 口腔・中咽頭癌に対するルゴール染色法. 耳鼻・頭頸外科 1997; 69: 314-16.
- 26) 大谷洋一. 中咽頭癌に対する放射線治療の適応を決定する諸因子. 慈恵医大誌 1996; 2: 235-42.

II. 総 説

- 1) 宮本幸夫, 岡沢憲雄, 入江健夫, 中田典生, 林 伸治, 白川崇子ほか. 腹部超音波検査一手法と読影, 超音波走査のポイント. 臨画像 1996; 12: 288-97.
- 2) 宮本幸夫, 林 伸治, 成尾孝一郎, 三枝裕和, 中田典生, 入江健夫ほか. 特集 腎・尿路画像診断の進歩, 超音波検査の現況および今後の展望. 腎と透析 1996; 40: 371-7.
- 3) 宮本幸夫, 成尾孝一郎, 林 伸治, 尾尻博也, 白川崇子, 中田典生ほか. 特集 使い方一つで変わる超音波 上腹部検査の実際と考え方-超音波でどこまで分かるか. 画像診断 1996; 16: 604-13.
- 4) 原田潤太, 松本 滋, 山田哲久, 多田信平. 先天性心・大血管奇形の MRI の読み方. 画像診断 1996; 16: 428-39.
- 5) 松本 滋, 原田潤太, 多田信平. 心臓領域の Helical CT-高速 CT によるイメージング (4). medicina 1996; 33: 999-1005.
- 6) 神立 進, 加藤博敏. 医用画像情報処理の実際. 医療とコンピュータ 1996; 7: 472-81.
- 7) 守谷悦男. 頭部における核医学画像と MRI 画像の合成 3 次元表示の試み. 映像情報 1996; 9: 1104-6.
- 8) 森 豊, 川上憲司. 内分泌疾患における RI 診断法の進歩. 医のあゆみ 1996; 17: 410-1.
- 9) 川上憲司. 呼吸器核医学. Radioisotopes 1996; 45: 287-94.

III. 学会発表

- 1) Fukuda K, Sekiya T. MRI of plantar fasciitis in long distance runners. Radiology UK 96. Birmingham. May.
- 2) Tada S. Radiologic-pathologic correlation in head and neck tumors. Radiology UK 96. Birmingham. May.
- 3) Nakata N. Multimedia Reporting System of Ultrasonography Diagnosis of Acute Abdomen '96RSNA. Chicago. Dec.
- 4) Fukuda K. Atypical types of osteosarcoma. Symposium for Korean Musculoskeletal Study Club. Korea. Nov.
- 5) Mizunuma K, Sadaoka S. Portal vein obstruction after pancreatoduodenectomy; Transjugular transhepatic portal vein angioplasty. The 25th

- Annual Meeting of the Japanese Society of Angiography & International Radiology. Aomori. Apr.
- 6) Dohi M, P.F.V.d. Moortele. Brain activation during reading of Japanese language depends on Kanji visual complexity. '96RSNA. Chicago. Dec.
 - 7) Ida M, Kurisu Y. High-Resolution MR angiography of ruptured aneurysms: Prospective diagnosis in acute subarachnoid hemorrhage. ASNR Seattle. Jun.
 - 8) Ujita M, Yamada T. International infusion of SMANCS-Lpidol for hepatocellular carcinoma; Accumulation rate adverse effects. SCVIR 21st Annual Scientific Meeting. Seattle. Jun.
 - 9) Yamada T, Ujita M, Ishii C, Ohsugi F, Tada S. Long-term results of extended intraarterial atin infusion therapy to treat locally advanced cervical carcinoma. CIRSE '96. Madeira. Sept.
 - 10) Yasushi F. Nondynamic Contrast-enhanced MR Imaging of the Breast. '96RSNA. Chicago. Dec.
 - 11) 宮本幸夫, 中田典生, 入江健夫, 多田信平. ドブラ新技術は腹部超音波診断になにをもたらすか 放射線科における腹部超音波診断の進歩と役割. 第 67 回研究発表会. 横浜. 6 月.
 - 12) 原田潤太. 心臓の MRI と最近の MRI の動向. 第 81 回熊本 MRI 研究会. 熊本. 12 月.
 - 13) 中川昌之, 兼平千裕, 青木 学, 大谷洋一, 関根 広, 砂川好光, 阿部達之, 川上憲司. 切除不能進行癌に対する BRM・抗癌剤を併用した放射線治療. 日本放射線腫瘍学会第 9 回大会. 京都. 11 月.
 - 14) 青木 学, 大脇和彦, 砂川好光, 大谷洋一, 中川昌之, 関根 広, 兼平千裕ほか. 上咽頭癌に対する gold grain 組織内照射. 第 55 回日本医学放射線学会総会. 横浜. 4 月.
 - 15) Kawakami K. Nuclear pulmonology: Recent advances. The 6th Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology. Kyoto. Oct.
 - 16) Mori Y, Utiyama M, Kawakami K. Evaluation of collateral circulation before and after IVC filter installation in pulmonary embolism using radionuclide venography with Tc-99m MAA. The 6th Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology. Kyoto. Oct.
 - 17) 福光延吉, 荻 成行, 内山眞幸, 森 豊, 川上憲司. ^{123}I -IMP SPECT 再分布現象に基づくリハビリテーション効果の推定. 第 32 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 札幌. 10 月.
 - 18) 川上憲司. シンポジウム画像診断検査の進歩と小児への適応. 日本小児放射線学会 X 線発見 100 周年記念シンポジウム. 東京. 1 月.
 - 19) 内山眞幸, 森 豊, 川上憲司. 不安障害における ^{123}I -Iomazenil イメージのてんかん症例との比較および ^{123}I -IMP を用いた肺 SPECT による検討. 第 55 回日本医学放射線学会. 横浜. 4 月.
 - 20) 川上 剛, 内山眞幸, 森 豊, 川上憲司. 白血病に対する BMT 治療後の chronic-GVHD に伴う換気障害を有し換気シンチグラフィが有用であった 2 例. 第 46 回日本核医学学会関東甲信越地方会. 東京. 2 月.

IV. 著 書

- 1) 山岸二郎. 検査その所見と解説 6. 画像診断. 酒井紀編. 肝臓病臨床ガイドライン. 東京: 中外医学社, 1996; 140-98.
- 2) 田中 宏, 福田国彦. MRI 免許皆伝. 多田信平監修. 東京: 日本醫事新報社, 1997.
- 3) 入江健夫, 福田国彦. 若年者の骨幹端骨破壊性病変, 成人の骨盤骨病変 (1) (2). フィルムリーディング 8 骨. 西村 玄編. 東京: 医学書院, 1996; 26-47.
- 4) 兼平千裕. 睾丸腫瘍 (Testis) ICD-0: C62. 井上俊彦, 晴山雅人監修. 放射線科専門医会編. 放射線治療マニュアル. 東京: 放射線科専門医会, 1996: 35-7.

V. その他

- 1) 川上憲司. 画像で分かる私のからだ. 東京. 講談社ブルーバックス. 1996.

外科学講座第1

教授：山崎 洋次	小児外科
教授：石川 正昭	消化器外科，甲状腺・乳腺外科，血管外科
教授：安藤 博	消化器外科，消化器内視鏡
助教授：穴澤 貞夫	消化器外科
助教授：内田 賢	乳腺・甲状腺外科
講師：赤羽 紀武	血管外科
講師：長山 瑛	消化器外科
講師：小林 進	消化器外科
講師：又井 一雄	消化器外科
講師：篠崎 登	甲状腺・乳腺外科
講師：水野 良児	小児外科
講師：吉田 和彦	消化器外科，乳腺外科
講師：藤田 哲二	消化器外科
講師：秋葉 直志	呼吸器外科
講師：三森 教雄	消化器外科
講師：岩本 公和	消化器外科
講師：村井 隆三	消化器外科
講師：池内 健二	消化器外科
講師：吠村 泰樹	消化器外科
講師：武山 浩	甲状腺・乳腺外科

研究概要

I. 外科総論に関する研究

G-CSFの好中球機能に及ぼす作用を検討するために，消化器癌患者にC-CSFを併用して抗腫瘍薬を投与した。G-CSF投与前後に好中球活性酸素産生能，貪食能，C3a濃度などを測定した。G-CSF投与前後で好中球活性酸素産生能，貪食能も変化は認められなかったが，活性酸素産生能とC3a濃度との間には負の相関関係が認められた。ヒトにおいてはG-CSF以外に他のサイトカインが好中球機能に密接に関与していると考えられた。

II. 乳腺・内分泌外科に関する研究

1. 甲状腺に関する研究

甲状腺癌に高い特異性を持つMAbJT-95の抗原は，分化癌では95%に存在し，甲状腺良性腫瘍にはほとんど存在しないことが免疫組織染色により確認されている。またこの抗原物質は甲状腺癌患者の血液中にも分泌され検討した癌症例の約60%で存在していた。また現在までの研究においてMAbJT-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であることが判明している。MAbJT-95

が認識している抗原物質が甲状腺癌転移の原因物質の一つである可能性が示唆される。

2. 乳腺に関する研究

現在，乳癌患者に術後化学療法施行するか否かは腋窩リンパ節転移の有無のみで決定されている。仮に骨髄転移の有無が現在臨床で行われている骨シンチグラムよりも早期に判明すれば，腋窩リンパ節転移が認められない症例でも化学療法を適用することにより再発症例の減少がはかれる可能性がある。乳癌患者の骨髄を内科3より提供をうけ，これら骨髄よりm-RNAを抽出し乳癌細胞にのみ発現しているMuc1遺伝子をPCRにより増幅して電気泳動により確認し，乳癌骨髄転移の有無を検索することが進行中である。

III. 呼吸器外科に関する研究

胸腔鏡下手術の適応を次第に拡大している。その対象疾患としては，未確診肺・胸壁腫瘍，縦隔腫瘍切除，悪性および良性胸膜炎である。また小児の肺切除に使用した報告は少ないが，6歳の男児に適応し良好な結果を得た。肺葉切除に対する標準的切開法は後側法切開である。これは，術野は広く安全に手術が行える反面，術後の疼痛や機能面では患者に対する負担が大きい。当科では標準的開胸法として側方開胸を採用し，筋肉の切離を最小限にして良好な結果を得ている。さらにpericardial fat padを用いて気管支断端を被覆することによって，気管支瘻の予防をしており，手術侵襲の大きなcompletion pneumonectomyに対しても適応し良好な結果を得ている。

肺葉切除後の換気と肺血流をシンチを用いて計測した。また胸部CTより健側と患側の肺容量を測定した。患側肺は術前の予測より過膨張であり，単位体積あたりの機能は低下している。転移性肺腫瘍に対して積極的に手術を行っている。とくに乳癌の肺転移に対する手術の成績を検討している。

IV. 消化器外科に関する研究

1. 胃に関する研究

胃癌を内視鏡的粘膜切除術(EMR)で治療を行う際には，リンパ節転移がない症例を選択するとともに，病巣数を正確に把握し，微小癌などの副病巣を見逃さないことが重要である。1986年から1993年に胃切除術または胃全摘術を施行した早期胃癌症例184例，232病巣を対象とし，臨床病理学的特徴から多発早期胃癌の治療法を検討した。対象症例184例中，多発症例は37例(20.1%)であった。高齢者で

主病巣がC領域またはA領域の分化型隆起性病巣であるとき、副病巣が存在する可能性が高かった。副病巣の組織型は89.2%が主病巣と同様であり、肉眼型も主病巣に類似していることが多かった。5mm以下の平坦および陥凹型の副病巣は、術前に見逃す可能性が高かった。多発病巣は同じ背景粘膜から発生することが推測され、外科的手術を行う際は、背景粘膜を考慮して切除範囲を決定することが副病巣を取り残さないための要諦である。

2. 大腸に関する研究

大腸癌を発育形態により粘膜内隆起性病巣を示すPG癌と陥凹性病巣を示すNPG癌に分類し、大腸癌40例(PG:20,NPG:20)を対象に、PCNAによる免疫組織染色を行い、増殖細胞の分布形式および標識率(PCNA-LI)の検討を行った。その結果(1)粘膜内部PCNA-LI(PG-Ca:45.9%,NPG-Ca:64.1%)で有意差を認められたが、浸潤部では認めなかった。(2)粘膜内部を3層に分けPCNA-LIを測定し、分布様式を上方優位型、下方優位型、全層型に分類すると、PG-Ca:全層型(80%),上方優位型(10%),下方優位型(10%),NPG-Ca:全層型(87%),下方優位型(13%)であった。NPG-Caは、10mm以下の小病変から粘膜内癌部で高いPCNA-LIを示し、増殖形式がPG-Caと異なり、小病変のうちから浸潤性を有する病変であることが示唆された。

3. 肝・胆・脾に関する研究

肝再生の基礎的実験として、グルカゴンの肝再生に対する直接作用および特異的肝再生因子である肝細胞増殖因子(HGF)の生体内での効果を調べた。70%肝切除を施行したWistar系雄性ラットに、肝切除直後から0.1mg/kgのグルカゴンを4回皮下注射すると、残肝のDNA含量が増加した。この効果はインスリン欠乏状態にしたラットにおいても認められた。これらの結果からグルカゴンは直接肝再生促進作用を持つことが示唆された。同様の肝切除ラットで4μg/kgのHGFを門脈内投与しても肝再生促進効果は認められなかった。

V. 小児外科に関する研究

神経芽腫の治療成績向上のため分子生物学的特徴の基礎研究を行った。血管新生阻害物質(TNP470)による神経芽腫細胞の増殖、浸潤の抑制についての研究を行った。新たにミリポアチャンパーを開発し、これにより血管新生を観察できるようにした。マウス神経芽腫細胞C1300は血管新生物質を分泌することが証明され、さらにこの作用はTNP470により

抑制された。副作用として体重減少があり、今後投与量、投与方法が検討課題である。

神経芽腫は肝転移を惹起しやすいが、その臓器選択性の機序を解明するための実験を行った。非担瘤マウスの各臓器とC1300の接着性を解析すると肝組織には圧倒的な接着性が観察された。接着機構にはvitronectin, fibronectinが関与しており、その接着性は合成ペプチドGly-Arg-Ser-Asp-Ser(GRGDS)により阻害された。

VI. 血管外科に関する研究

動脈血流動態下における静脈内皮細胞の変化を細胞表面および細胞骨格(ストレスファイバー:SF)という形態的な面から検討した。ウサギ大腿動脈の一部を切除し、同長の大腿静脈をグラフトとして移植した後、グラフト血管内皮細胞の形態変化を経時的に観察した。細胞の形態を数値的に捉えるため、内皮細胞の長径/短径比(shape index:SI)を算出した結果、グラフト内皮細胞のSIはコントロールの動脈および静脈内皮細胞の中間の値を示し、この値は内皮再生が完了した2週間後から16週間目まで変化しなかった。これに対してローダミンフロロイジンによる蛍光染色の後、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察したSFの数と性状には著しい変化がみられた。これらの結果は静脈内皮細胞が動脈血流動態下におかれた場合、SFを発達させることにより細胞形態を維持する可能性を示唆するものと思われる。

(編集部より)

伊坪喜八郎教授(第三病院外科学講座兼任)は平成8年3月31日をもって定年退職された。外科学講座第1担当教授には、本学外科学講座第1助教授山崎洋次氏が選任され、平成8年4月1日付で就任された。なお、同年5月1日より第三病院外科学講座が外科学講座第1に統合された。

研究業績

I. 原著論文

1. 外科総論に関する研究

- 1) 大木隆生,宮本 栄,平山茂樹,小林徹也,織田 豊,石井義縁ほか.術後QOLと安全性からみた各種成人鼠径ヘルニア手術の検討.日臨外医会誌1996;57:43-50.
- 2) Fujita T, Matai K, Kohno S, Itsubo K. Impact of splenectomy on circulating immunoglobulin levels and the development of postoperative infection following total gastrectomy for gastric cancer.

Br J Surg 1996; 83: 1776-8.

3) Fujita T, Kobayashi S, Saeki T, Itsubo K. Relationship between circulating secretory immunoglobulin A levels and portal blood cytokine levels during major abdominal surgery. Arch Surg 1997; 132: 124-7.

2. 乳腺・内分泌外科に関する研究

1) Takeyama H, Hosoya T, Sakurai K, Mori Y, Watanabe M, Kisaki H, et al. Production of a novel monoclonal antibody, JT-95, which can detect antigen of thyroid carcinoma. Cancer Res 1996; 56: 1817-22.

3. 呼吸器外科に関する研究

1) 高木正道, 秋葉直志, 栗原英明, 山崎洋次, 野中喜美子, 岩城隆昌. 気管支断端処理実験動物モデルの作成—食肉用子豚の有用性—. 気管支学 1996; 18: 531-5.

2) 塩谷尚志, 秋葉直志, 栗原英明, 尾高 真, 内田 賢, 山崎洋次. 乳癌肺転移に対する手術症例についての検討. 慈大呼吸器疾患誌 1997; 8: 39-40.

4. 消化器外科に関する研究

1) Masaoka N. The experimental evaluation of intraperitoneal administration of cisplatin and etoposide against peritoneal carcinomatosis. Jikeikai Med J 1996; 43: 135-42.

2) 岡部紀正, 松本文夫, 豊田 茂, 高橋孝行. 残胃と小児における *Helicobacter pylori* 感染. 感染症誌 1996; 70: 293-4.

3) 岡部紀正, 吉田和彦, 松本文夫, 高橋孝行. 経口用キノロン薬 balofloxacin の胆汁中および胆嚢組織内移行. 日治療会誌 1996; 43: 353-8.

4) 小川匡市, 池上雅博, 下田忠和. 大腸 sm 癌における増殖細胞の免疫組織学的検討. 日本大腸肛門病会誌 1996; 49: 541-9.

5) 三澤健之, 山崎洋次, Anderson F, Parekh D. 消化器癌腹腔内播種病巣に対するレトロウイルスベクターを用いた自殺遺伝子療法の試み. 日外会誌 1996; 97: 580.

6) 笹屋一人, 岩本公和, 安藤 博, 伊坪喜八郎, 吉田二教, 山崎洋次. 小児大腸若年性ポリープ 28 例の検討. 外科診療 1996; 38: 717-21.

7) 吉田和彦, 伊坪喜八郎. 腹腔鏡下胃空腸吻合術. 手術 1996; 50: 1293-6.

8) 岩本公和, 渡辺直哉, 笹屋一人, 衛藤 謙, 羽田丈紀, 岸 大輔ほか. ストーマ静脈瘤の治療. 消外 1996; 19: 1999-2002.

9) 保谷芳行, 岡部紀正, 黒崎哲也, 鈴木旦麿, 串田則章, 又井一雄ほか. 胃内視鏡検査における *Helicobacter pylori* の院内感染対策. 慈恵医大誌

1997; 112: 17-9.

10) 保谷芳行, 又井一雄, 平林 剛, 織田 豊, 正岡直子, 河野修三ほか. 多発早期胃癌の治療法の選択—副病巣の臨床的特徴からみた胃切除範囲の検討—. 日臨外医学会誌 1997; 2: 280-3.

11) 三森教雄, 村井隆三, 長山 瑛, 穴澤貞夫, 安藤 博, 山崎洋次. 4 点支持法による腹腔鏡下胃楔状切除術. 手術 1997; 51: 359-63.

5. 小児外科に関する研究

1) 吉田和彦, 金井正樹, 山崎洋次. 小児に対する腹腔・胸腔鏡下手術. 外科治療 1996; 75: 89-95.

2) 山崎洋次, 吉田二教, 黒部 仁. 胆道閉鎖手術前の必須検査. 小児外科 1996; 28: 779-82.

3) 祐野彰治, 橋都浩平, 仲西博子, 土屋恵司, 大川澄男. セレン欠乏に起因する拡張型心筋症. 小児外科 1997; 28: 1236-42.

4) 祐野彰治, 橋都浩平, 仲西博子. 新生児壊死性腸炎 (NEC) 穿孔と新生児限局性腸管穿孔 (LIP) の臨床的検討. 日小外会誌 1997; 2: 270-7.

6. 血管外科に関する研究

1) 立原啓正, 赤羽紀武, 島田孝夫. 腰部交感神経節切除術の効果判定—^{99m}Tc-MAA を用いて—. 慈恵医大誌 1996; 111: 353-64.

2) Yoshida K, Sugimoto K. Morphological and cytoskeletal changes in endothelial cells of vein grafts under arterial hemodynamic conditions *in vivo*. J Electr Microsc 1996; 11: 441-54.

3) 萩原博道. 過剰発達 blood access に対する血流調整術と心機能の変化. 腎不全外科 1996; 40: 110-1.

4) Ohki T, Marin ML, Veith FJ, Sanchez LA, Suggs WD, Yuan JG, et al. Endovascular aorto-uni-iliac bypass and femoro-femoral bypass for the treatment of bilateral aortoiliac occlusive disease. J Vasc Surg 1996; 24: 984-97.

II. 総 説

1) 穴澤貞夫. Day Surgery & Same Day Surgery, 創傷被覆法: ドレッシング. 外科治療 1996; 38: 39-43.

2) 山崎洋次, 吉田二教. 疾患を有する小児の栄養管理. 4. 消化管の外科疾患. Neonatal Care 1996; 9: 168-71.

3) 内田 賢. エストロゲンレセプターの検査. 検と技 1996; 24: 544-5.

4) 穴澤貞夫, 池内健二. 消化器疾患, 初療のためのフローチャート 直腸肛門の疾患—肛門周囲腫瘍—. 消外 1996; 19: 938-9.

5) 穴澤貞夫, 池内健二, 大塚正彦, 岩本公和, ストーマ静脈瘤—序説—. 消外 1996; 19: 1732-42.

- 6) 村井隆三. 胃腫瘍一経胃瘻的アプローチ. *medicina* 1997; 3: 458-60.

III. 学会発表

- 1) 三森教雄, 村井隆三, 藤岡秀一, 若林真理, 楠山 明, 吉見 優ほか. 4点支持法による腹腔鏡下胃楔状切除術の工夫. 第96回日本外科学会総会. 千葉. 4月.
- 2) 笹屋一人, 岩本公和, 村田 聡, 金子 靖, 岸 大輔, 渡辺直哉ほか. 大腸 sm 癌の検討. 第96回日本外科学会総会. 千葉. 4月.
- 3) 桑島成央, 山崎洋次, 吉澤稜治, 金井正樹, 伊坪喜八郎. マウス神経芽腫 C1300 の転移標的臓器における腫瘍細胞接着機構の解明. 第96回日本外科学会総会. 千葉. 4月.
- 4) 武山 浩, 木村尚博, 塩谷尚志, 細谷哲男, 山下晃徳, 中野聡子ほか. 甲状腺癌における特異的シアル酸化フィブロネクチンの産生. 第96回日本外科学会総会. 千葉. 4月.
- 5) 三澤健之, Anderson F, Parekh D. 消化器腫瘍腔内播種モデルにおけるレトロウイルスベクターを用いた自殺遺伝子療法を試み. 第96回日本外科学会総会. 千葉. 4月.
- 6) Ogawa M, Ikeuchi K, Anazawa S. Immunohistochemical study on proliferating cell in submucosal invasive colorectal cancer. 16th International Society of University Colon and Rectal Surgeons. Lisboa. Apr.
- 7) Ohki T, Marin ML, Veith FJ, Suggs WD, Cynamon J, Patel A, et al. Endovascular aortofemoral grafts and femorofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease with bilateral limb-threatening ischemia: An alternative to axillofemoral bypass. 10th Eastern Vascular Society. Washington, D.C. May.
- 8) Misawa T, Chiang M, Skotzko M, Gordon EM, Anderson F, Parekh D. Development of systemic immunological responses against hepatic metastasis during gene therapy of peritoneal carcinomatosis with retroviral HSV-TK and ganciclovir. 37th Society for Surgery of Alimentary Tract. San Francisco. May.
- 9) 吉田和彦, 山崎洋次, 水野良児, 吉田二教, 原 章彦, 吉澤稜治ほか. 小児に対する腹腔鏡下脾摘除術の有用性と問題点. 第33回日本小児外科学会総会. 宝塚. 6月.
- 10) 武山 浩, 中野聡子, 山下晃徳, 篠崎 登, 内田 賢, 伊坪喜八郎ほか. 浸潤癌と非浸潤癌における接着因子インテグリン発現の検討. 第4回日本乳癌学会. 東京. 6月.
- 11) 中野聡子, 内田 賢, 山下晃徳, 武山 浩, 篠崎 登, 伊坪喜八郎ほか. 乳癌細胞のホルモン感受性とその増殖態度. 第4回日本乳癌学会. 東京. 6月.
- 12) 和田知可志, 畠村泰樹, 小林 進, 野田 剛, 伊坪喜八郎. 肝切除後早期の肝脾体積変化の解析. 第48回日本消化器外科学会総会. 東京. 7月.
- 13) 藤田哲二, 松田 実, 佐伯知行, 田辺義明, 河野修三, 又井一雄ほか. 胃癌再発予知因子としての血清陽性急性相蛋白値の意義, および手術後の長期変動. 第48回日本消化器外科学会総会. 東京. 7月.
- 14) 佐伯知行, 藤田哲二, 田辺義明, 松田 実, 小林 進, 伊坪喜八郎. ラット肝再生に対するグルカゴンと HGF の効果. 第48回日本消化器外科学会総会. 東京. 7月.
- 15) Murai R, Mitsumori N, Ando H, Nagayama A, Hada T, Asakura J, et al. Our endoscopic treatment for the early gastric cancer. 10th Asian-Pacific Congress of Gastroenterology. Yokohama. Sept.
- 16) Yoshida K, Yamazaki Y, Mizuno R, Hara A, Yoshizawa J, Kanai M. Laparoscopic splenectomy in childhood: A retrospective comparison with open technique. 82nd Annual Clinical Congress American College of Surgeons. San Francisco. Oct.
- 17) Hada T, Sasaya K, Iwamoto M, Murai E, Anazawa. Transanal endoscopic microsurgery performed at our institution. 5th Japan-China Congress for Colo-Rectal Cancer. Tokyo. Oct.
- 18) 秋葉直志, 山崎洋次, 栗原英明, 塩谷尚志, 尾高 真, 高木正道ほか. 肺葉切除後のシンチにおける左右肺機能と CT による肺容量の検討. 第37回日本肺癌学会総会. 神戸. 10月.
- 19) Ohki T, Marin ML, Veith FJ, Suggs WD, Cynamon J, Patel A, et al. Increased anastomotic intimal hyperplasia following endovascular stent grafting. 30th Association for Academic Surgery. Chicago. Nov.
- 20) Ohki T, Marin ML, Veith FJ, Sanchez LA. Unilateral endovascular aortofemoral grafts for the treatment of bilateral aortoiliac disease. 23rd Current Critical Problems, New Horizons and Techniques in Vascular Surgery. New York. Nov.

IV. 著 書

- 1) 村井隆三. 早期胃癌対する経皮経胃壁内視鏡下粘膜切除術. 大橋秀一編 腹腔鏡下胃手術の実際. 東京: 南江堂, 1996: 140-5.
- 2) 藤田哲二, 桜井健司. 梅毒(手術前の特殊病態と併

存・随伴疾患), 術後の一般的経過 (手術前の特殊病態と併存・随伴疾患), 手術創および創傷. 小澤和恵, 杉町圭蔵, 松野正紀編. 外科病棟医のための術前・術後管理 第1版. 東京: 金原出版, 1996: 75-6, 134-40, 146-50.

3) 穴澤貞夫. ストーマケア. 日野原重明, 阿部正和編. 今日の治療指針 1997年版 (Vol. 39) 東京: 医学書院, 1997: 875-6.

V. その他

1) 吉田和彦, 原岡笙子. 学会発表のためのビデオナレーションサンプル集. Medical English 1996; 13: 26-39.

2) 吉田和彦, 原岡笙子. 学会発表のためのビジュアル処理のすべて Mac による power and scientific presentation. Medical English 1996; 13: 26-42.

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, 腹腔鏡下外科手術
助教授: 久保 宏隆	外科栄養代謝, 癌細胞の代謝, 乳腺の外科的治療
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, 胃癌に対する化学療法
講師: 足利 建	大腸悪性腫瘍の外科的治療
講師: 柳沢 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	食道癌の外科的治療, 胃手術後障害の病態生理, 消化管運動の生理および機能障害, 機能的腸閉塞症の診断と治療, 消化器手術後の漢方治療
講師: 岡本 友好	肝・胆道外科, 外科領域における遺伝子診断と治療
講師: 石井 雄二	肝癌の発生過程および増殖抑制, 肝・胆道・膵における外科的治療, 食道・胃静脈瘤の治療, 固形癌における血管新生の意義

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、この様な「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、症例の多様性が、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。病棟における年次制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による新カリキュラムが発足したが、効果が期待される。

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。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きていると考える。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。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が、修業年限を現行の4年間から3年間に短縮することが提唱されているが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、応用能力を備えた「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、この度DNA研究所の組織強化と共に、ハイテクセンター研究班会議が組織され、運用が開始されたことの意義は大きい。講座として積極的にこうした大学附属研究室運営に参加していきたい。

II. 胃分泌・胃手術後骨代謝に関する研究

研究概要：消化管良性疾患を中心にその病因・病態の解明と外科治療について、次の5つの臨床的・実験的研究を行っている。

1. 長期減酸治療の胃粘膜に与える影響：長期酸分泌抑制に伴う胃内分泌細胞数(G-, D-, ECL-細胞)や粘膜防御系の変化に対するH1受容体やN0の影響に関し検討を行っている。

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：臨床例を中心に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：消化器良性疾患に対する腹腔鏡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。とくに特異性細菌性腹膜炎における腸内細菌の腹腔内への移送経路、門脈敗血症とエンドトキシンの関与を研究している。肝細胞癌、転移性肝癌に対し切除・TAE・PEITと動注化学療法法の組合せによる再発予防、多中心性発癌の予防のランドマイズドスタディを行っている。実験的には血管新生抑制剤の局注による腫瘍縮小を検討している。

2. 移植外科：本邦の社会的事情および将来予想されるドナー不足の観点より、心停止後摘出肝のdonorbilityについて実験的に検討し臨床応用を目指している。全肝移植に代わる末期肝疾患に対する肝細胞移植を目指し遺伝子操作による分離肝細胞の不死化に成功し、肝不全モデルへの移植で良好な結果を得ている。また肝におけるアデノウイルスのDeliveryに関する条件の検討、自殺遺伝子システムを用いた肝細胞癌治療の可能性を動物実験にて行っている。

3. 門脈圧亢進症：門脈圧亢進による消化管の血行動態、とくに胃を中心としてPHG、胃・十二指腸静脈瘤の病態と治療を臨床的に解明している。

VI. 胆道・膵臓の研究

胆道癌の集学的治療を目指し術前・術中の放射線療法とともに切除不能悪性胆管狭窄に、積極的にmetallic stentを選択し、観血的内瘻術との比較からみた有効性、QOLの向上を目指している。

膵生理に関し、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、胃全摘、迷走神経切離による外分泌動態を検討し、胃膵相関の研究を行っている。また幽門輪温存膵頭十二指腸切除術の有用性について内分泌能の指標としてIVGTTと胃排出能の検討よりおこなっている。

VII. 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、転移陽性リンパ節数、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

VIII. 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再建腸管および小腸粘膜の形態的、細胞内代謝および腸内細菌の経時的変動を検討し、腸管運動と消化吸収機能への影響と変化について検討する。

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. 昨年、人乳癌よりヌードマウスへの移植可能な細胞株KKOJU-3とKKOJU-LMの分離に成功した。この細胞株は非常に強い遊走、転移、浸潤能を有し、乳癌の転移メカニズムの解明に最適な細胞であることが判明した。この細胞を使用し乳癌の転移メカニズムと、乳癌転移と脂質の影響について検討する。

IX. 外科的感染症と創傷治癒に関する研究

1. 外科的感染症について：消化器術後における深在性真菌症の早期診断法の検討を行った結果、CAND-TECおよび β -D-glucanの同時測定の意義が認められた。現在は、保険適応も取れ、その臨床応用を行っている。

2. 創傷治癒について：ミニプタを使用し、肝臓切除時における体液漏出に対するフィブリン糊と牛抽出フィブリン繊維の単独投与および併用投与の効果の差異を実験的に検討するとともに、臨床への応用も行っており、現在、データを分析中である。

研究業績

I. 原著論文

1. 消化器に関する原著論文
 - a. 食道・胃・十二指腸
 - 1) 柏木秀幸, 金 哲字, 小村伸朗, 青木照明. 食道の機能検査の臨床応用—治療を中心に—. *J Gastrointest Res* 1996; 4(4): 108-12.
 - 2) 渡辺正光. ヒスタミン H2 受容体拮抗薬長期投与に伴う胃内分泌動態の変化に対するプロスタグランジン E1, E2 の影響に関する実験的研究. *慈恵医大誌* 1996; 111(5): 645-57.
 - 3) 柏木秀幸, 渡辺正光, 青木照明. 術前ワークアップマニュアル—入院から手術当日までの患者患理—術式別: 術前患者患理の実際 迷走神経切離術. *臨外* 1996; 51(11): 99-104.
 - 4) 青木照明, 高山澄夫. 胃上部早期癌に対する胃全摘術: 迷走神経肝枝腹腔枝温存リンパ節郭清・回結腸間置再建術. *消外* 1996; 19(12): 1775-85.
 - 5) 青木照明, 柏木秀幸. 腹腔鏡下選択的迷走神経切離術. *医のあゆみ* 1996; 179(9): 591-3.
 - 6) 青木照明, 高山澄夫. 胃上部早期癌に対する胃全摘術: 迷走神経肝枝腹腔枝温存リンパ節郭清・回結腸間置再建術. *消外* 1996; 19(11): 1775-85.
 - 7) 柏木秀幸, 鈴木博昭. 腹腔鏡下胃・十二指腸潰瘍穿孔閉鎖術. *医のあゆみ* 1996; 179(9): 584-6.
 - 8) 羽生信義, 小村伸朗, 古川良幸, 青木照明. 胃切除術後の食道運動機能と術後逆流性食道炎の 24 hr-pH モニタリング. *消内視鏡* 1996; 8(12): 1753-8.
 - 9) 羽生信義, 青木 洋, 青木照明. 逆流性食道炎の再発・再燃の経過をたどり狭窄を生じた症例の検討. *Pharma Medica* 1996; 14(12): 127-31.
 - 10) 櫻村弘隆, 池上雅博. 粘膜内, 粘膜下組織型の比較および粘液形質の検討からみた sm 胃癌の臨床病理学的特徴について. *日消外会誌* 1997; 30(1): 20-8.
 - 11) 柏木秀幸, 青木照明. 腹腔鏡下迷走神経切離術. 手術 1997; 51(2): 155-64.
 - b. 肝・胆・膵
 - 12) Shiino Y, Okamoto T, Inagaki Y, Ishii Y, Nakamura J, Aoki T. Susceptibility of the liver in spontaneously hypertensive rats to hemorrhagic shock and suitability for donors. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1786-8.
 - 13) Shiino Y, Takahashi N, Okamoto T, Ishii Y, Yanagisawa A, Inagain Y, et al. Surgical treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and prognostic factors for splenectomy. *Int Surg* 1996; 81: 140-3.
 - 14) 椎野 豊, 稲垣芳則, 岡本友好, 武内孝介, 横田徳靖, 高橋直人ほか. 特発性血小板減少紫斑病に対する脾摘効果の分析. *外科治療* 1996; 74(4): 506-7.
- 15) 小川竜之介. 硬変肝切除後の残存肝組織内オルニチン脱炭酸酵素とポリアミンの動態による肝再生力の実験的検討. *慈恵医大誌* 1996; 111(3): 287-94.
- 16) 柳沢 暁, 長 剛正, 田中和郎, 石井雄二, 稲垣芳則, 青木照明ほか. 限局型原発性硬化性胆管炎の診断と治療. *消化器科* 1996; 22(5): 544-50.
- 17) 柏木孝仁. 意識下ラットを用いた胃手術後の脾外分泌能への影響の検討. *慈恵医大誌* 1996; 111(3): 345-52.
- 18) 中里雄一. 肝硬変症における内因性エンドトキシン血症に及ぼす肝外側副血行路の影響. *慈恵医大誌* 1996; 111(4): 507-16.
- 19) Tohyama Y, Murase N, Galvao FH, Sakamoto M, Starzl TE, Todo S. Prolonged small bowel graft survival using photochemotherapy and low-dose FK506. *Transplantation Proceeding* 1996; 28(5): 2506-7.
- c. 大腸・直腸
 - 20) 平井勝也. 薬剤性腸炎. *消外* 1996; 19(6): 898-9.
 - 21) 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. 直腸癌局所再発症例に対する化学療法の検討. *外科診療* 1996; 38(5): 589-93.
 - 22) 古川良幸, 宮川 朗, 西川勝則, 羽生信義, 青木照明. 大腸の機能的閉塞疾患. *外科診療* 1996; 38(7): 765-74.
 - 23) 宮川 朗, 古川良幸, 阿部貞信, 平井勝也, 羽生信義, 青木照明. 難治性慢性便秘症に対する外科治療. *Ther Res* 1996; 17(10): 297-302.
 - 24) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明, 足利 建, 小野雅史, 鈴木俊雅. 粘膜切開法を用いて切除した直腸早期癌の経験. *外科診療* 1996; 38(12): 1425-8.
 - 25) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明, 足利 建, 小野雅史, 鈴木俊雅. 大動脈周囲リンパ節に跳躍転移を認めた S 状結腸癌. *外科診療* 1996; 38(12): 1421-4.
2. 術前・術後代謝栄養管理に関する原著論文
 - 26) 鈴木 裕, 羽生信義, 成瀬 勝, 大平洋一, 鳥海弥寿雄, 恩田啓二ほか. 在宅ホスピスへのアプローチ—特に在宅経腸栄養法を中心に—. *JJPEN* 1996; 18(16): 465.
 - 27) 久保宏隆, 田畑泰博, 富田春朗, 青木照明. 老年期の栄養の問題—消化器外科術前・術後の栄養管理の立場から—. *日臨栄会誌* 1996; 18(2): 48-54.
 - 28) 久保宏隆, 青木照明. 胃切除術前後. *臨栄* 1997; 90(4): 467-70.
3. 癌治療に対する実験的検討
 - 29) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明. CDDP・5-FU 横隔膜下投与における大動脈周囲および腸間膜リンパ節

内濃度に関する実験的検討。日消外会誌 1996; 93 (11): 789-96.

- 30) 高橋直人, 朝倉 正, 大川 清, 福田佳三, 青木照明. ウシ血清アルブミン結合 Doxorubicin の細胞内薬物動態と多剤耐性. 癌と化学療法 1997; 24(1): 87-92.

II. 総 説

- 1) 青木照明, 高山澄夫, 二村浩史, 堤 純. 将来の胃癌治療が目指す途. 日外会誌 1996; 97(4): 317-22.
- 2) 青木照明, 岡本友好. 開腹術. 外科治療 1996; 74 (5): 643-8.
- 3) 青木照明, 柏木秀幸. 胃潰瘍. 消外 1996; 19(6): 800-3.
- 4) 小村伸朗, 青木照明. 逆流性食道炎の病態分類—AFP 分類—. 実験治療 1996; 643: 98-101.
- 5) 青木照明, 柏木秀幸. 難治性潰瘍の定義をめぐって—外科医から—. 消内視鏡 1996; 8(8): 1130-5.
- 6) 柏木秀幸, 金 哲宇, 小村伸朗, 青木照明. 食道の機能検査の臨床応用—治療を中心に—. J Gastrointest Res 1996; 4(4): 108-12.
- 7) 青木照明, 久保宏隆. 胃切除後症候群. 臨床 1996; 89(4): 365-8.
- 8) 久保宏隆, 田畑泰博, 青木照明. 栄養アセスメントの実際. 月刊薬事 1996; 38(10): 32.
- 9) 青木照明, 小村伸朗, 柏木秀幸. GERD の治療 (2) 外科的治療. 臨床内科 1996; 11(10): 1601-8.
- 10) 青木照明. 胃手術後障害の管理. Prog Med 1996; 16(12): 210-24.

III. 学会発表

- 1) 久保宏隆, 永田 徹, 青木照明, 平瀬雄一, 武内明精, 児島忠雄. (パネルディスカッション) 進行乳癌手術の根治性と QOL 向上を目的とした一期的乳房再建術の導入. 第 96 回日本外科学会総会. 千葉. 4 月.
- 2) 高橋直人, 朝倉 正, 大川 清, 稲垣芳則, 青木照明. リポゾーム封入 BSA-DXR 複合体による多剤耐性肝癌細胞に対する殺細胞効果. 第 96 回日本外科学会総会. 千葉. 4 月.
- 3) 鳥海弥寿雄, 伊藤顕彦, 柏木孝仁, 柏木三喜也, 中山一彦, 高橋恒夫ほか. 全胃温存脾頭十二指腸切除術後の胃の機能と胃脾相関の検討. 第 96 回日本外科学会総会. 千葉. 4 月.
- 4) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. (シンポジウム) 外科的潰瘍治療の観点からみた胃内 pH モニタリングにおける評価基準とその問題点. 第 28 回胃分泌研究会. 神戸. 4 月.
- 5) 二村浩史, 池上雅博, 高山澄夫, 青木照明. 胃内分泌細胞癌と古典的カルチノイドの ki-67 陽性率および

P53 蛋白発現による臨床病理学的検討. 第 82 回日本消化器病学会総会. 神戸. 4 月.

- 6) 鈴木 裕, 柏木秀幸, 青木照明. (シンポジウム) 高齢者 (75 歳以上) 術後疼痛管理の意義. 第 21 回日本外科系連合会学術集会. 東京. 6 月.
- 7) 渡辺正光, 柏木秀幸, 青木照明. (ワークショップ) 消化性潰瘍穿孔に対する外科的治療の検討. 第 21 回日本外科系連合会学術集会. 東京. 6 月.
- 8) 久保宏隆, 永田 徹, 青木照明, 平瀬雄一, 福本恵三, 武内明精ほか. (シンポジウム) 乳癌手術の根治性と QOL 向上を目的とした即時乳房再建術の導入. 第 4 回日本乳癌学会総会. 東京. 6 月.
- 9) 田畑泰博, 久保宏隆, 金田利明, 田部井功, 富田春郎, 青木照明. 水浸拘束ラットにおける高カロリー輸液のストレス潰瘍抑制効果の検討—胃粘膜組織内アミノ酸代謝の面から—. 第 33 回日本外科代謝栄養学会. 高知. 7 月.
- 10) 高山澄夫, 平井勝也, 関根千秋, 緒方直人, 二村浩史, 堤 純ほか. (パネルディスカッション) 上部早期胃癌に対する迷走神経肝枝・腹腔枝温存リンパ節郭清をとまう胃全摘術後, 回結腸間置法再建術式. 第 48 回日本消化器外科学会総会. 東京. 7 月.
- 11) 小村伸朗, 青木照明, 柏木秀幸, 羽生信義. (シンポジウム) 逆流性食道炎に対する外科治療の客観的タイミングと工夫. 第 48 回日本消化器外科学会総会. 東京. 7 月.
- 12) 西川勝則, 古川良幸, 羽生信義, 梁井真一郎, 向井英晴, 橋本慶博ほか. 大腸粘膜障害下における大腸運動の実験的検討. 第 2 回大腸肛門機能障害研究会. 熊本. 8 月.
- 13) 堤 純, 高山澄夫, 緒方直人, 関根千秋, 二村浩史, 櫻村弘隆ほか. (ワークショップ) 消化管穿孔の保存的治療の適応と限界—特に胃穿孔における問題点について—. 第 27 回日本腹部救急医学会総会. 盛岡. 7 月.
- 14) 向井英晴, 中田浩二, 青木 洋, 梁井真一郎, 西川勝則, 森田茂生ほか. 胃全摘術後の回結腸間置法再建における挙上結腸の収縮運動様式について. 第 38 回日本平滑筋学会総会. 奈良. 8 月.
- 15) 横田徳靖, 稲垣芳則, 佐野勝英, 中里雄一, 柳沢 暁, 椎野 豊ほか. 肝硬変 rat における β ブロッカー (prop) ニトログリセリン (NG) 投与時の胃粘膜血流の検討. 第 3 回日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会. 札幌. 9 月.
- 16) 佐野芳史, 高山澄夫, 緒方直人, 関根千秋, 二村浩史, 堤 純ほか. 早期胃癌における癌巣内潰瘍の病理組織学的検討. 第 38 回日本消化器病学会大会. 横浜. 9 月.
- 17) 青木照明. (ジョイントシンポジウム) Patho-

- physiology of GERD and its assessment for surgical treatment. 第 38 回日本消化器病学会大会. 横浜, 9 月.
- 18) 宮川 朗, 古川良幸, 平井勝也, 高岡 徹, 小野雅史, 橋爪由紀夫ほか. (シンポジウム) 消化器外科領域の MOF に対する血液浄化療法の有用性. 第 58 回日本臨床外科医学会総会. 京都. 10 月.
- 19) 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. (シンポジウム) 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. 第 58 回日本臨床外科医学会総会. 京都. 10 月.
- 20) 萩原栄一郎, 柏木秀幸, 青木照明. (診療と研究のビューポイント) 十二指腸潰瘍症例における H. pylori 感染—胃内分泌細胞への影響と穿孔例の特徴. 第 28 回日本腹部救急医学会総会. 高知. 3 月.

IV. 著 書

- 1) Aoki T, Takayama S. Total gastrectomy for gastric cancer. Edited by Nyhus, Buker, Fischer. Mastery of surgery. Vol. 1. Third edition. Boston 1997: 928-37.
- 2) 久保宏隆, 柏木秀幸, 青木照明, 秋葉宏紀. 消化管出血 病態・栄養管理. 岡田 正, 小起章平, 細谷憲次, 武藤泰敏監修. ビジュアル臨床栄養百科. 東京: 1996; 7: 162-7.
- 3) 青木照明, 柏木秀幸. 消化性潰瘍の外科的治療の意義. 吉野 彰編. 消化性潰瘍—21 世紀への道標; 東京. 国際医学出版 1996: 207.
- 4) 中田浩二, 羽生信義, 青木照明. 腹部外科手術後の早期の胃, 十二指腸潰瘍運動障害に対する KW5139 の改善効果について. 三輪 剛, 青木照明, 関口利和編. NUD の病態分類と治療 胃術後の NUD 様症状の病態分類と治療; 東京. 協和企画通信社 1996: 131-7.
- 5) 稲垣芳則. 胃静脈瘤. 武藤輝一編. 胃外科; 東京. 医学書院 1997: 162-70.

V. その他

- 1) 岡本友好, 石井雄二, 柳澤 暁, 横田徳靖, 椎野 豊, 足利 建ほか. 組織学的診断においても難渋した hepatobiliary cystadenoma の 1 例. Liver Cancer 1996; 2(1): 68-71.
- 2) 青木 洋, 古川良幸, 足利 建, 羽生信義, 青木照明. 側壁胸膜外膿瘍ドレナージが有用であった特発性食道破裂の 2 例. 日臨外医会誌 1996; 57(5): 1103-6.
- 3) 大谷昌道, 高山澄夫, 緒方直人, 関根千秋, 二村浩史, 堤 純ほか. 腹膜播種に対する術前化学療法の効果判定に腹腔造影 CT が有用であった進行胃癌の 1 症例. 癌と化療 1996; 23(13): 1837-40.
- 4) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明, 足利 建, 小野雅史, 鈴木俊雄. 粘膜切開法を用いて切除した直腸早

期癌の経験 外科診療 1996; 38(12): 1425-8.

- 5) 久保宏隆, 青木照明, 榎本耕治, 北島政樹, 鬼頭隆尚, 平野 隆. 東京予防医学協会年報 1997; (26): 165-70.

青戸病院外科学

教授：高橋 宣胖 呼吸器・消化器疾患の外科的治療および緩和医療

講師：棚山 年和 内視鏡外科，在宅治療

研究概要

外科臨床に立脚した研究，とりわけ日常診療にフィードバックできる臨床研究がわれわれの主たる目標である。

I. 内視鏡外科治療

Minimal invasive surgery は今や時代の趨勢であり，当科では内視鏡下手術を積極的に行なってきた。この1年間の進歩に内視鏡下消化管手術における適応の拡大とリンパ節郭清がある。胃癌ではリンパ節D2郭清をともなう幽門側胃切除術を試みている。大腸癌では部位によりリンパ節D3郭清も実施可能であり，これまで数例に試みて治療成績を評価中である。これらの郭清手技，特に超音波振動メス (Harmonic scarpel) の有効な使用法についても研究中である。直腸癌に対しては，Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) を継続して行い実施症例の集積中である。特に超音波内視鏡を活用して適応の拡大を検討中である。さらに TEM 研究会を創設し11月には第1回総会を主催した。

II. 抗癌剤感受性試験

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について報告してきたが，さらに薬剤耐性機序と P-glycoprotein の発現との関係を乳癌株を用いて検討した。抗癌剤感受性試験の臨床相関についても対象癌腫を拡大して検討を続けている。

III. 手術

消化管手術における術後機能維持，QOL の向上を目的として各種の pouch 手術を行い，その有用性について評価を加えている。

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アセトアミノフェン試験による胃排出能測定と術後愁訴から臨床効果を評価中である。

IV. 化学療法

CDDP と 5-FU との biochemical modulation について術前化学療法施行臨床例より検討した。この

結果をもとにして新たな regimen を考案し臨床試験 (phase II) 中である。さらに CPT-11 を含む併用療法についても2種類の pilot study を実施した。

胃癌の術後化学療法について多施設共同で大規模な無作為比較臨床試験を開始した。

V. 癌在宅治療

数年前より民間業者の協力を得て末期癌患者の訪問看護，在宅栄養療法および在宅化学療法を実施してきた。経験症例の増加とともに新たな問題点も生じてきており，より完成された治療体系を構築すべく検討をつけている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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 の発現と化学療法の効果からみた in vitro 抗癌剤感受性試験. 乳癌の臨 1997; 12: 179-80.
- 2) Tadaoka N, Takahashi N, Aoki T, Takayama S. Evaluation of neoadjuvant cisplatin and tegafur-uracil therapy for advanced gastric cancer. Jikeikai Med J 1997; 44: 31-8.
- 3) 棚山年和，高橋宣胖，高村誠二，大西健夫，一志公夫，三穂乙實. 胆石・胆嚢手術の Pitfall. 臨消内科 1997; 12: 345-51.

III. 学会発表

- 1) 下野 聡，棚山年和，高村誠二，高橋宣胖. 直腸結節集簇型腫瘍の TEM 切除. 第62回日本消化器内視鏡学会地方会. 東京. 6月.
- 2) 吉永和史，棚山年和，黒田 徹，水谷 央，井上一成，高橋宣胖ほか. 十二指腸カルチノイドの一例. 第62回日本消化器内視鏡学会地方会. 東京. 6月.
- 3) 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 の発現と化学療法の効果からみた in vitro 抗癌剤感受性試験. 第4回日本乳癌学会総会. 東京. 6月.
- 4) 高村誠二，棚山年和，渡辺一裕，一志公夫，山田哲也，高橋宣胖ほか. 当科における早期大腸癌の開腹および縮小手術例の病理組織学的検討と縮小手術の適応について. 第45回大腸癌研究会. 東京. 6月.
- 5) 長谷川拓男，忠岡信彦，高橋宣胖，加藤陽子，衛藤義勝，宮沢善夫ほか. 腹腔内出血により発見された脾原発海綿状血管主の1例. 第762回外科集団会. 東京. 8月.
- 6) Tadaoka N, Takahashi N, Otani M. Clinical Analysis of Biochemical Modulation between

CDDP and 5-FU in Gastric Cancer Patients. WHO-CC for Gastric Cancer 12th International Seminar. Seoul. Sept.

- 7) 忠岡信彦, 高橋宣胖. 切除不能胃癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy の検討. 第 113 回成医学会総会. 東京. 10 月.
- 8) 忠岡信彦, 吉永和史, 井上一成, 水谷 央, 猪又雄一, 高橋宣胖ほか. 胃癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) 教室での施行 60 症例の検討. 第 34 回日本癌治療学会. 東京. 11 月.
- 9) 吉永和史, 忠岡信彦, 高橋宣胖. 胃癌に対する Carmofur (HCFU)・CDDP 併用療法の検討. 34 回日本癌治療学会. 東京. 11 月.
- 10) 柵山年和, 忠岡信彦, 高村誠二, 下野 聡, 高橋宣胖. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の Population Study. 第 34 回日本癌治療学会. 東京. 11 月.
- 11) 高村誠二, 柵山年和, 高橋宣胖. 早期直腸癌に対する transanal endoscopic microsurgery (TEM) の有用性. 第 63 回日本消化器内視鏡学会. 東京. 11 月.
- 12) 猪又雄一, 忠岡信彦, 吉永和史, 井上一成, 水谷 央, 高橋宣胖ほか. 特殊型胃癌 (原発性胃絨毛癌と胃扁平上皮癌). 第 68 回胃癌研究会. 千葉. 1 月.
- 13) 水谷 央, 猪又雄一, 井上一成, 高橋宣胖, 氏田万寿夫, 山田哲久. 肝動脈瘤裂による上部消化管止血を TAE にて止血救命し得た 1 例. 第 28 回日本腹部救急医学会総会. 高知. 3 月.
- 14) 長谷川拓男, 柵山年和, 水谷 央, 黒田 徹, 高橋宣胖. 当科における大腸穿孔例の検討. 第 28 回日本腹部救急医学会総会. 高知. 3 月.
- 15) 中村靖幸, 猪又雄一, 吉永和史, 井上一成, 高橋宣胖ほか. 再発癌による消化管通過障害に対する姑息手術の効果. 第 2 回緩和医療学会. 千葉. 3 月.

整形外科学講座

教授: 藤井 克之	関節外科, リウマチ学
助教授: 富田 泰次	人工関節, 手の外科
助教授: 司馬 立	脊椎外科
助教授: 梶原 敏英	足の外科
講師: 浅沼 和生	骨腫瘍
講師: 蔡 誌岳	手の外科, リウマチ学
講師: 丸毛 啓史	膝関節外科, 骨・軟骨生化学
講師: 金尾 豊	股関節外科
講師: 田中 孝昭	膝関節外科, 骨・軟骨代謝
講師: 杉山 肇	股関節外科

研究概要

I. 基礎的研究

1. ヒト膝靭帯修復に関する基礎的研究

ヒト膝前十字靭帯 (ACL) および内側側副靭帯 (MCL) の組織修復能につきヒトの MCL, ACL より分離した細胞を用いて検討した。その結果, ACL 細胞の細胞増殖能, 基質合成能は, ともに MCL 細胞より高いことが判明した。この知見は, ACL が他の靭帯より修復されにくいのは, 構成細胞自身の代謝にも起因することを示唆するものである。

2. 慢性関節リウマチ (RA) の関節破壊機序に関する研究

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。これまで, 我々は, 軟骨細胞に c-fos 遺伝子が過剰発現した場合, そのプロテオグリカン代謝が抑制されることを見出ししてきた。さらに, 本遺伝子の過剰発現は, 軟骨基質のもう 1 つの主要構成成分であるコラーゲン代謝をも抑制することが判明した。

3. HPLC によるコラーゲン架橋結合の分離同定法に関する研究

これまで, 教室では, 放射性物質を用いる方法により種々の組織のコラーゲン架橋結合の分析を行ってきた。さらに, 分析法に改良を施すことにより HPLC システムを用い, 微量なコラーゲンの還元性および非還元性架橋を分離同定する簡便な系を確立した。

4. ビタミン K₂ の作用に関する研究

骨粗鬆症治療薬として注目されているビタミン K₂ の作用につき, 卵巣摘出を行ったラット (OVX ラット) を用いて検討した。その結果, ビタミン K₂ はビタミン D と併用することで閉経後骨粗鬆症の

骨の Stiffness に影響を及ぼし、その効果は骨吸収抑制作用によることが示唆された。また、ビタミン K2 が、軟骨細胞の増殖・分化に対していかなる影響を及ぼすか、鶏胚胸骨の成熟および未熟軟骨細胞を用いて検討した結果、ビタミン K2 は、より成熟した軟骨細胞に対して肥大化への分化を抑制し、その形質を維持する作用を有することが示唆された。

5. 骨巨細胞腫の肺転移危険因子の検討

当科で治療した骨巨細胞腫 47 例を対象に肺転移危険因子の検討を行った。肺転移をきたしたものは 3 例で、いずれも Campanacci の画像分類で Grade III であった。いずれの症例も p53 および MMP-9 の発現を認め、有意に高い肺転移率を示していた。画像的に骨破壊が著しく、p53 および MMP-9 の発現を認める症例は高い肺転移能を有すると考えられた。p53 の変異に関して現在、PCR-SSCP により検索中である。

6. 電気生理学的研究

下肢純知覚神経 SEP の回復機能に関しては未だ明らかにされていない。そこで、健常成人の伏在神経を膝関節近傍で刺激し SEP を導出した。さらに、二重刺激を用いて回復機能を観察した。刺激間隔 12-16 msec で、混合神経 SEP にはみられない促通が観察された。促通は覚刺激強度にてみられたが、足関節近傍で伏在神経を刺激するとみられなかった。以上より、本現象は刺激強度より刺激を受ける神経繊維の量に依存することが示唆された。

II. 臨床的研究

1. 膝特発性骨壊死に対する自家骨・軟骨移植の術後成績

膝特発性骨壊死に対する新たな術式を開発し、術後 2 年以上経過した症例の成績を調査した。術式は、骨壊死部を搔爬し、この部に大腿骨内側顆の膝蓋骨との非接触面から採取した海綿骨付き骨・軟骨片を移植するものである。結果は、全例で疼痛、関節水腫が消失し、関節可動域制限はなかった。組織学的検索では、基質には II 型コラーゲンが認められ、硝子軟骨の性質が維持されていた。本術式は患者の年齢を考慮し、Stage 2~3 の症例に行えば優れた成績が得られることを報告した。

2. 慈大式蝶番型人工膝関節の術後成績

教室では、1962 年以降、主として骨腫瘍患者に対して独自に開発した蝶番型人工膝関節置換術を行っている。今回は、20 年以上が経過し、良好な成績を維持している 5 例につき検討した。結果は、全例が杖なし歩行が可能で、長距離歩行でもわずかな疼痛

を訴えるのみであった。伸展制限はなく、屈曲は 50~125° であった。長期に良好な成績を維持しているものでは、ステム周囲の骨組織融解は少なく、人工関節と生体組織との間に力学的均衡が保たれているものと推察された。

3. 変形性膝関節症における半月板の変性・断裂像の検討

教室では、変形性膝関節症に対する観血的治療法の第 1 選択として、関節鏡視下デブリドマン手術を行っているが、その際の半月の変性・断裂像ならびに関節軟骨の変性像について検討した。症例は、男性 16 膝、女性 43 膝の 59 膝である。単純 X 線像では II~IV 度、立位 FTA は平均 179° であり、日整会判定基準では平均 55 点であった。関節鏡視所見では、全症例の 94% に変性断裂を認め、部位は内側半月の中後部が 83% と最も多かった。関節軟骨の変性は II 度以上のものが多かったが、軟骨の変性が軽度な症例でも著しい半月の断裂を示すものが多くみられた。

4. 変形性股関節症に対するオマリー筋解離術の長期成績

オマリー筋解離術を施行し術後 20 年以上経過した 39 関節につき調査した。股関節痛が再発し、すでに人工関節置換術を受けていた症例は 14 関節 (36%) で、筋解離術から人工関節置換術までの期間は平均 11 年であった。追加手術を受けていない症例は 25 関節で、術後経過期間は平均 22.5 年であった。これらの症例の成績を日整会判定基準で評価すると平均点は 72.3 点で、とりわけ除痛効果の点で良好な成績を示した。

5. 不安定性を有する腰椎椎間板ヘルニアの手術成績

不安定性を有する本症に対する各手術法 (髄核摘出術 (N 群)、後側方固定術 (P 群)、pedicle screw system (S 群)、graf stabilization system (G 群)) の成績につき検討した。結果はいずれの術式においても良好な術後成績が得られた。P 群と S 群の臨床成績や腰椎アライメントに差がないことから、後療法簡略化や骨癒合の向上という点以外にはインスツルメンテーション使用の意義は少ないと思われる。G 群では罹患椎間の制動と良好な腰椎前彎が獲得でき、本疾患における治療法の一つとなり得ると考えられた。

6. 遠位橈尺関節障害に対する手術療法の検討

本障害に対して当講座で施行した hemiresection interposition arthroplasty と Sauve-Kapandji 手術の術後成績を比較検討した結果、両者とも良好な

除痛効果, 関節可動域ならびに手関節の安定性が得られていた。しかし, 若年者に Sauve-Kapandji 手術を施行する場合は骨の再癒合が生じやすく, 注意が必要であることを指摘した。

7. 進行したキーンベック病に対する Graner 変法手術の長期成績

手術により移植した有頭骨頭の骨軟骨片は生着しており, 軟骨は変性も免れていることが判明した

8. 先天性内反足の長期術後成績

初期治療として後方解離術を施行し, 成長終了時まで観察し得た, 先天性内反足 14 例 20 足, 平均経過観察期間 21 年の成績を検討した。1 回の解離術のみで経過し得たのは 16 足 80% で, 他の 4 足には延べ 6 回の追加手術を必要とした。従来 of the Fredenhagen 評価法では 90% が良好あるいは満足と評価されたが, 最近の評価法 (McKay) では excellent が 10%, good が 5% と, 満足できる成績ではなく, 尖足のみを手術で矯正し, その他の変形矯正を術後の装具療法に委ねてきた従来の治療法には限界があった。より高いレベルの形態と機能を獲得するためには, 1 度の手術で十分な矯正位を獲得することが重要と考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamagishi T, Yahashi K. Occult fracture pattern of the knee associated with anterior cruciate ligament tears in skiing. *In*: Mote CD, Jr, Johnson RJ, Hauser W, Schaff PS, eds. Skiing trauma and safety, 10th Volume, ASTM STP1266. Philadelphia: American Society for Testing and Materials 1996: 280-91.
- 2) 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.
- 3) 富田泰次, 池上亮介, 林 敬治, 杉山 肇, 大谷卓也, 野村潤一ほか. Ortholoc Type 再置換術. 骨・関節・靭帯 1996; 9: 505-14.
- 4) 山岸恒雄. 膝後十字靭帯損傷 Monthly Book Orthopaedics 1996; 9: 98-106.
- 5) 神前智一, 高柳慎八郎, 窪田 誠, 永野達雄, 油井直子. 脳性麻痺股関節変形に対する選択的筋解離術の短期成績 日小児整外会誌 1996; 5: 392-7.
- 6) 神前智一, 窪田 誠, 永野達雄, 高柳慎八郎. 症例検討; 下肢選択的筋解離術の経験. 脳性麻痺の外科研究会誌 1996; 6: 29-33.
- 7) 蔡 詩岳, 藤井克之, 富田泰次, 中村信之, 小島洋

文. 母指 CM 関節症に対する tendon suspension sling arthroplasty. 日手の外科会誌 1996; 13: 230-3.

- 8) 中村信之, 梶原敏英, 池上亮介, 替地恭介, 後藤昭彦, 藤井克之. 血管柄付き神経片ならびに遊離神経片における神経成長因子 (NGF) の経時的变化. 関東整災外会誌 1996; 27: 486-90.
- 9) 林 靖人, 村瀬鎮雄, 勝又壮一. 麻痺性疾患に対する白蓋回転骨切り術. *Hip Joint* 1996; 22: 10-5.
- 10) 林 靖人, 村瀬鎮雄, 里村俊彰, 大橋俊子, 中村文彦. 麻痺性疾患に伴う股関節障害の観血的治療について—手術適応, 術式と治療成績—. 神奈川リハセンター紀 1996; 22: 37-43.
- 11) 漆原信夫, 藤井克之, 司馬 立, 曾雌 茂, 岩永真人, 須郷正徳ほか. 伏在神経 SEP の回復曲線の特性について. *脊髓電気診断学* 1996; 18: 22-5.
- 12) 漆原信夫, 藤井克之, 司馬 立, 曾雌 茂, 舟崎裕記, 岩永真人ほか. 伏在神経大脳誘発電位の回復機能について. 関東整災外会誌 1996; 27: 537-41.
- 13) 辻美智子, 田中孝昭, 替地恭介, 安岡春海, 茶蘭昌明. RA にみられた腸恥滑液包炎の 2 例. 関節の外科 1996; 23: 106-10.
- 14) 辻美智子, 吉田 彪. 実験的肉芽腫炎症におけるサイトカインと NO の役割. *炎症* 1996; 16: 171-9.
- 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) 大谷卓也, 松葉 健, 上野博嗣, 小澤正宏, 替地恭介, 舟木清美. 腓骨頭への骨セメントの突出によりインピンジメント症状を呈した TKA の 1 例. *日人工関節会誌* 1996; 26: 73-4.
- 17) 曾雌 茂, 司馬 立, 舟崎裕記, 岩永真人, 長谷川岳弘, 藤井克之ほか. 腰椎変性すべり症に対する Steffee VSP System の治療成績と矯正損失に及ぼす因子. *臨整外* 1996; 31: 1149-53.
- 18) 曾雌 茂, 浅沼和生, 丸毛啓史, 田中孝昭, 斎藤 充, 藤井克之. 特発性若年性骨粗鬆症の 1 例. 関東整災外会誌 1996; 27: 403-6.
- 19) 曾雌 茂, 司馬 立, 漆原信夫, 飯尾 純, 舟崎裕記, 藤井克之ほか. 腰椎すべり症に対する pedicle screw fixation 法の治療成績—術後 3 年以上経過例の検討—. *整形外科* 1997; 48: 155-9.
- 20) 替地恭介, 上野博嗣, 大谷卓也, 小澤正宏, 舟木清美, 落合成正. 多発外傷に合併した発作性夜間血色素尿症の 1 例. *整形外科* 1997; 48: 342-4.
- 21) 斎藤浩哉, 丸毛啓史, 窪田 誠, 藤井克之, 永井素大, 牛込新一郎ほか. 脛骨に発生した mesenchymal chondrosarcoma の 1 例. 関東整災外会誌 1996; 27: 569-74.
- 22) 吉田 衛, 司馬 立, 丸毛啓史, 漆原信夫, 北村 淳,

- 油井直子ほか。大腿骨転子間骨折の術後に股関節の脱臼を生じた1例。関東整災外会誌1996; 27: 530-3.
- 23) 中村文彦, 村瀬鎮雄, 里村俊彰, 林 靖人, 大橋俊子。白蓋回転骨切り術におけるポリ-L-乳酸ピンの使用経験。整災外1996; 39: 171-4.
- 24) 藤田 浩, 蔡 詩岳, 金 潤壽, 根本高行, 藤井克之。尺骨神経麻痺を呈した上腕骨滑車形成不全の1例。関東整災外会誌1997; 28: 138-41.
- 25) 服部 哲, 司馬 立, 蔡 詩岳, 曾雌 茂, 根本高幸, 藤井克之。股関節固定後の長期経過により生じたと思われる腰部脊柱管狭窄症の1例。臨整外1997; 32: 103-6.
- 26) 林 真仁, 中村信之, 池上亮介, 平沼浩一, 蔡 詩岳, 藤井克之ほか。大菱形骨骨折の1例。関東整災外会誌1997; 28: 111-5.
- 27) 田中真希, 澤井崇志, 永淵龍彦, 望月静枝, 藤井克之。MRL/Mp-lpr/lpr (MRL/l) マウス関節病変における軟骨・骨組織の変化。炎症1997; 17: 129-34.
- 28) 永野達雄, 神前智一, 窪田 誠, 高柳慎八郎, 成人クレチン症の1例。関東整災外会誌1996; 27: 333-8.

II. 総 説

- 1) 藤井克之, 辻美智子。コラーゲンと関節炎。臨リウマチ1996; 8(4): 219-32.
- 2) 神前智一。疾患と処方のポイント—先天性股関節脱臼— J Clin Rehabil 1996; 5: 166-70.
- 3) 神前智一。小児疾患診療のための病態生理—軟骨無形成症— 小児内科1996; 28: 956-9.
- 4) 司馬 立, 曾雌 茂, 須郷正徳, 服部 哲, 岩永真人, 藤井克之。悪性腫瘍によるミエロパチー。J Clin Rehabil 1996; 5: 813-8.
- 5) 司馬 立, 曾雌 茂, 服部 哲, 藤井克之。後側方固定術。骨・関節・靭帯1996; 9: 1503-9.
- 6) 田中孝昭。Brodie骨膿瘍。整形外科1996; 47: 1693-4.

III. 学会発表

- 1) Yamagishi T, Roppongi S, Hatsuumi H. Post-operative changes in the human patellar tendon after bone-tendon-bone anterior cruciate ligament reconstruction. 2nd World Congress of Sports Trauma, 22nd annual meeting of American Orthopaedic Society for Sports Medicine. Orlando. Jun.
- 2) Urushibara N, Shiba R, Sai S, Marumo K, Soshi S, Fujii K. Mandible and tongue-splitting approach for giant cell tumor of axis. 20th Congress of the SICOT. Amsterdam. Aug.
- 3) Tsuji M, Tanaka T, Marumo K, Sai S, Seiki H,

- Fujii K et al. Expression of c-fos inhibits collagen synthesis in transfected human chondrocyte. 43rd Annual Meeting of the AORS San Francisco. Feb.
- 4) Yoshida M, Fujii K, Sai S, Marumo K, Tanaka T, Tsuji M. Intrinsic properties of human ACL and MCL cells and their response to growth factors. 43rd Annual Meeting of the AORS San Francisco. Feb.
 - 5) Fujii K. Reconstruction of the posterior cruciate ligament with LAD-augmented semitendinosus and gracilis tendons. The 2nd Congress of Hip Section of Western Pacific Orthopaedic Association. Taipei. Sept.
 - 6) 蔡 詩岳, 藤井克之, 富田泰次, 中村信之, 小島洋文。母指CM関節症に対するtendon suspension sling arthroplasty. 第39回日本手の外科学会。沖縄。5月。
 - 7) 辻美智子, 藤井克之, 吉田 彪。慢性関節リウマチにおけるc-fos発現と軟骨細胞代謝。第40回日本リウマチ学会。福島。5月。
 - 8) 齊藤浩哉, 蔡 詩岳, 畠山広明, 金 潤壽, 藤井克之。ヒアルロン酸—ケイヒ酸フィルムを用いた腱癒着防止に関する研究。第39回日本手の外科学会。沖縄。5月。
 - 9) 辻美智子, 田中孝昭, 清水元治, 蔡 詩岳, 丸毛啓史, 藤井克之。軟骨細胞におけるc-fos遺伝子発現とプロテオグリカン代謝。第28回日本結合組織学会。金沢。6月。
 - 10) 藤井克之, 蔡 詩岳, 丸毛啓史, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 北村 淳。膝特発性骨壊死に対する自家骨・軟骨移植術。第24回日本リウマチ・関節外科学会。名古屋。10月。
 - 11) 辻美智子, 田中孝昭, 田中真希, 蔡 詩岳, 藤井克之。第11回日本整形外科学会基礎学術集会。鹿児島。10月。
 - 12) 小谷野康彦, 藤井克之, 蔡 詩岳, 丸毛啓史, 田中孝昭, 北村 淳ほか。軟骨分化におよぼすビタミンK2の影響。第11回日本整形外科外科学会基礎学術集会。鹿児島。10月。
 - 13) 吉田 衛, 藤井克之, 蔡 詩岳, 丸毛啓史, 田中孝昭, 北村 淳ほか。ヒトACL, MCL細胞代謝。第11回日本整形外科学会基礎学術集会。鹿児島。10月。
 - 14) 藤井克之, 蔡 詩岳, 竹内秀美, 大谷卓也, 加藤章嘉, 上野 豊。O'Malley筋解離術の術後成績—20年以上経過例について—。第23回日本股関節学会。東京。10月。
 - 15) 大谷卓也, 藤井克之, 小澤正宏, 舟木清美, 上野博嗣, 替地恭介。変形性股関節症に合併した下腿疲労骨折の1例。第45回東日本臨床整形外科外科学会。青森。

- 10月。
- 16) 漆原信夫, 藤井克之, 司馬 立, 須郷正徳, 岩永真人. 外側大腿皮神経大脳誘発電位の回復機能について. 第26回日本脳波筋電図学会. 新潟. 10月.
- 17) 窪田 誠, 藤井克之, 梶原敏英, 神前智一, 永野達雄, 高柳慎八郎. Sacral agenesis の1例. 第7回日本小児整形外科学会. 横浜. 11月.
- 18) 林 靖人, 藤井克之, 蔡 詩岳, 大谷卓也, 六本木哲, 上野 豊. 慈大式セメントレス人工股関節の20年以上経過例. 第27回日本人工関節学会. 名古屋. 1月.
- 19) 大谷卓也, 藤井克之, 蔡 詩岳, 竹内秀美, 林 靖人, 加藤章嘉. 亜脱臼性股関節症に対する慈大式セメントレス人工臼蓋の固定性に関する検討. 第27回日本人工関節学会. 名古屋. 1月.
- 20) 藤田 浩, 藤井克之; 丸毛啓史, 田中孝昭, 大谷卓也, 野村潤一. 慈大式蝶番型人工膝関節の術後成績—20年以上の経過良好例について—. 第27回日本人工関節学会. 名古屋. 1月.

大腿四頭筋腱皮下断裂の1例. 関東整災外会誌 1997; 28: 49-52.

- 5) 茶藪昌明, 松葉 健, 上野博嗣, 田中孝昭, 替地恭介, 熊谷吉夫ほか. 膝関節近傍に発生した Parosteal lipoma の1例. 栃木整外医会誌 1997; 11: 28-30.

IV. 著 書

- 1) 司馬 立, 曾雌 茂, 須郷正徳, 服部 哲, 藤井克之. 腰椎分離症・分離すべり症—除圧と後側方固定術. 金田清志編. Os Now 胸腰椎・腰椎・仙椎疾患の手術療法. 東京: メジカルレビュー社, 1996; 22: 134-9.
- 2) 梶原敏英, 石垣正美. 小児のO脚—診断と治療—. 整形外科非観血的治療のコツ (上)—私はこうしている—東京. 全日本日本病院出版会 1996: 142-52.
- 3) 蔡 詩岳. 変形性手関節症. 平澤泰介編. Os Now 手関節疾患の手術療法. 東京: メジカルレビュー社, 1996; 24: 100-7.
- 4) 蔡 詩岳, 室田景久, 富田泰次. 舟状骨骨折. 整形外科 非観血的治療法 (F) 私はこうしている. 東京: 全日本病院出版会, 1996: 89-92.
- 5) 丸毛啓史, 藤井克之. 膝関節内障. 整形外科非観血的治療法のコツ. 東京: 金原出版, 1996: 180-3.

V. その他

- 1) 中村文彦, 村瀬鎮雄, 勝又壮一, 林 靖人, 武藤光明. 観血的治療を要した後脛骨筋腱脱臼の1例. 神奈川整災外会誌 1996; 9: 153-5.
- 2) 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. 栃木整外医会誌 1996; 10: 14-6.
- 3) 舟木清美, 大谷卓也, 小澤正宏, 替地恭介, 栗田和宏, 増井文昭. 胸壁より発生した結節性筋膜炎の1例. 栃木整外医会雑誌 1996; 10: 20-2.
- 4) 茶藪昌明, 梶原敏英, 小野直樹, 平沼浩一, 岩永真人, 須郷正徳ほか. 長期血液透析患者に発生した両側

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

臨床研究としては，悪性神経膠腫に対し，MCNU，VCR，IFN3 剤併用療法を行い，その抗腫瘍効果を検討中である。

基礎研究としては，インターロイキン 12 を中心とした免疫遺伝子療法の悪性神経膠腫に対する効果を検討した。T 細胞受容体の costimulatory signal である遺伝子を腫瘍細胞に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 ならびに ICAM-1 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 2 遺伝子導入細胞とインターロイキン 12 をマウス脳腫瘍内に投与したところ，生存期間が著明に延長し，ほぼ治癒したと考えられた。

悪性固型腫瘍，特に glioblastoma の発育には，腫瘍血管の増生が不可欠であると考えられている。Angiogenesis inhibitor を局所で高濃度を維持することは pharmacokinetics のうえからも大切である。そこで viral vector を用いて腫瘍細胞に angiogenesis inhibitor の gene を導入することにより，内因性に angiogenesis inhibitor を持続的に産生させた。Tumor cell と endothelial cell の co-culture の系をつくり *in vivo* における腫瘍モデルを *in vitro* で再現した。*In vivo* の系においては，subrenal capsule assay 法により angiogenesis inhibitor による腫瘍組織の増殖抑制効果を検討した。又，臨床に即したモデルとして human xenograft をヌードマウスの頭蓋内に定位脳手術法により移植し survival course を比較することにより治療効果を

評価した。

II. 血管内手術

GDC コイルの modification: GDCcoil は開頭術を必要としない脳動脈瘤の治療法として開発され，現在全米を始め本年より日本でも臨床応用されている。しかしながら素材の Platinum 自体に創傷治癒促進作用はないため，一部の wideneck，動脈瘤，巨大動脈瘤では期待された程の治療結果が得られていない。そこで我々は高エネルギーを利用したイオンビーム技術による蛋白質の固定効果を GDC に応用し動物実験を継続中である。現在この modifiedGD による創傷治癒促進作用の改善が確認され，臨床治療に向け最適の蛋白質とイオンビーム粒子，エネルギーの条件を見い出すべく研究継続中である。

AVM の Hemodynamics はこれまで ICD を用いた血流速度 feeder 内圧の評価等が行われてきたが，動脈側，流出静脈側両者の血流動態の変化を同時に評価し，さらに治療の endpoint を決定するための定量的な手法はこれまでほとんどなされてなかった。我々は新たに開発された血管内マイクロドップラーを応用することにより AVM の動物モデルにおいて塞栓術における血流動態の変化を評価し，一定の成果をあげることができた。現在 UCLA において臨床応用し，研究継続中である。

III. 脊椎脊髄疾患

脊髄空洞症においては，脊椎管一頭蓋内髄液流通障害が多くの場合その病態の主因をなしていると思われるが，臨床において具体的に立証されていなかった。本疾患に対して，腰椎腔よりカテーテルを挿入し，脊椎管内における髄液の pressure volume index および out-flow resistance を手術前後に測定し，髄液流通障害の変化を確認しつつある。本研究はこれまでに他施設においては行われたことはなくユニークなものと思われる。これに伴い，機能的な評価も重要であり，脊髄内空洞の病変は圧迫性病変か破壊性病変かを推測する意味で，脊髄内由来の活動電位を脊髄誘発電位として観察している。画像診断，神経症状と照らし合わせることで，本疾患の病変の性格が解明されつつある。基礎方面では，以前ラット脳組織において測定が行われたラマン分光法をラット脊髄に適応した。これにより，これまで不可能に近かったラットの脊髄の白質，灰白質各々に水分含有量を測定することが可能となった。これによると，これまでの測定法に比較して白質と灰白質の水分含有量の差異が著明にあることが判明し

た。

IV. 先天奇形

脊髄披裂の病態生理を解明する目的でマウス胎生期神経管構成細胞を羊水存在下、非存在下で培養し生細胞数を比較検討した。また先天性二分脊椎マウス脊髄被裂部にてGFAP, NFPの発現状況を免疫組織化学的に検討した。その結果培養液中の羊水の濃度に依存して培養細胞の生着数の増加が確認され、羊水が神経管構成細胞に何らかの影響を与えている可能性が考えられた。また脊髄披裂例では妊娠16日より脊髄披裂部背側にGFAPの発現を認め、日数の経過につれて内側へ増生した。しかし正常例ではGFAPの発現を認めなかった。GFAPの発現状況より脊髄披裂部背側に羊水に直接接する部位よりgliosisが進行していると思われた。結果として脊髄披裂部の組織変化は開裂したneural placodeに羊水が作用するためのgliosisを主体とする二次的な現象が考えられ、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. 神経外傷

基礎研究として、頭部外傷の発生メカニズムを検討するために、有限要素法によるコンピューターシミュレーションをおこなった。冠状断、矢状断、水平断の二次元頭部モデルを作成し、直達衝撃および回転衝撃を与えた場合に脳内に発生する応力分布について解析した。また、より精度の高いシミュレーションをおこなうために、ヒト死体脳を用いてその材料特性を求める実験をおこなった。シミュレーションの結果は現在広く流布されている頭部外傷の発生メカニズムに関する既説について、その疑問点を抽出するものであった。臨床研究では、ボクシング外傷による急性硬膜下血腫について検討し、重症例においては脳へのrepeated injury、びまん性軸索損傷の関与が示唆された。また、慈恵医大および関連施設の頭部外傷症例1,000例以上をもとに、頭部外傷データバンクを作成し、遅発性脳損傷(Talk and Deteriorate症例)の臨床的特徴を明らかにした。その発生に関し凝固線溶系異常が早期予測因子として有用であった。

VI. 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、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。また、全ての真核生物に存在するユビキチンはheat shock proteinとしても知られており、脳虚血においてユビキチン化タンパクが一過性に著しく上昇することを過去に報告した。このユビキチン化タンパクをくも膜下出血患者の髄液中で定量し、脳血管攣縮発生との関連も検討している。

さらに、超音波照射により血栓溶解剤(ウロキナーゼ)の効果が著明に増強することを*in vitro*で実験的に確認した。この結果をもとに、低侵襲な経頭蓋骨超音波照射による血栓溶解療法の開発に向けて、基礎的研究を継続中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kikuchi T, Nakahara S, Abe T. Granulocyte colony-stimulating (G-csf) producing by astrocytoma cells and effect on growth. J Neurooncol 1996; 27: 31-8.
- 2) Yasue M, Akasaki Y, Numoto RT, Abe S, Takeuchi Y, Tanaka J. MIB-1 immunostaining and DNA flow cytometry in meningiomas. Brain Tumor Pathol 1996; 13: 17-20.
- 3) 菊池哲郎, 常喜達裕, 阿部俊昭, 山田順子, 大野典也. マウスグリオーマモデルにおけるインターロイキン12の抗腫瘍作用. 神免疫研1; 19: 206-9.
- 4) Murayama Y, Massoud FM, Vinuela F. Transvenous hemodynamic assessment of experimental arteriovenous malformations doppler guidewire monitoring of embolotherapy in a Awine model. Stroke 1996; 27(8): 1365-72.
- 5) Murayama Y, Usami S, Hata Y, Hasegawa Y, Terao T, Furuhashi H, Abe T, et al. Transvenous hemodynamic assessment of arteriovenous malformations and fistulas preliminary clinical experience in Doppler guidewire monitoring of embolotherapy. Stroke 1996; 27(8): 1358-64.
- 6) 谷 諭, 阿部俊昭. 多発性脊髄神経鞘腫—神経鞘腫症としての治療—. 脊椎脊髄ジャーナル1996; 9(12): 937-9.
- 7) 谷 諭, 神吉利典, 池内 聡, 坂井春男, 小川武希, 阿部俊昭. クモ膜下出血にて発症した上部頸椎硬膜動静脈奇形の検討. 日パラプレジア医会誌1997; 10: 124-5.
- 8) 沢内 聡, 村上成之, 谷 諭, 阿部俊昭. ボクシング外傷による急性硬膜下血腫例の検討. 日本神経救急研究会雑誌1996; 12-4.

- 9) 西本哲也, 村上成之, 菅野宗和. 回転衝撃下における脳の応力分析 (びまん性軸索損傷の有限要素解析). 日本機械学会論文集 1996; 62(601) A 編: 2109-11.
- 10) 沢内 聡, 村上成之, 谷 諭, 小川武希, 鈴木 敬, 阿部俊昭. プロボクシング外傷による急性硬膜下血腫の検討. 脳神経外科 1996; 24(10): 905-11.
- 11) 西本哲也, 村上成之. 交通事故での頭部外傷を予測する. Motor Ring 1997; 3: 7-8.
- 12) 西本哲也, 村上成之. 意識障害と脳の衝撃応力集中との関係. 日本機械学会論文集 1997. 3; 63: 607, C, 715-722.
- 13) Tanaka H, Nakahara S, Chyukuya I, Abe T. Infratentorial venous hemorrhage after supratentorial craniotomy. In: Hakuba A, ed. Surgery of the intracranial venous system. Tokyo: Springer-Verlag, 1996: 581-5.
- 14) Kogure T, Yamasaki Y, Matsuo Y, Kogure K. Impending cerebral infarction and inflammatory response: a possible target for therapeutic intervention. In: Ito U, Kirino T, Kuroiwa T, Klatzo I, ed. Maturation phenomenon in cerebral ischemia II. Neuronal recovery and plasticity. Berlin: Springer, 1997; 123-7.

II. 総 説

- 1) 橋本卓雄. 医療連携 Q & A. 無症候性脳血管障害について. 慈恵医大柏病院医報 1996; 3: 56-7.
- 2) 小川武希, 宿谷郁男, 阿部俊昭. 内頸静脈球部血液酸素飽和度による患者管理の実際 脳血管障害. 集中治療 1996; 8(4): 367-75.
- 3) 北島具秀, 海渡信義, 清水 純, 坂井春男. 脳疾患における 3D-CT の有用性. 東京医師会誌 1996; 49(7): 73-6.
- 4) 阿部俊昭. 臨床の最前線~実地医化に役立つ神経疾患の見分け方, 治し方—外科的立場から—. 東京医師会誌 1997; 49(9): 47-52.

III. 学会発表

- 1) 阿部俊昭, 奥田芳士, 長島弘泰, 谷 諭, 小川武希. 脊髓空洞症の病態に応じた各種手術法の実験 (教育講演). 第 16 回日本脳神経外科コンgres. 松江. 4 月.
- 2) 阿部俊昭, 田中英明, 長島弘泰, 奥田芳士, 小川武希. シンポジウム IV キアリー奇形に伴う脊髓空洞症・脊髓中心管水腫の分析. Chiari I 型奇形に伴った脊髓空洞症の発生病態における中心管の役割. 第 24 回日本小児神経外科学研究会. 東京. 5 月.
- 3) 高橋浩一, 田中英明, 寺尾 亨, 阿部俊昭, 福田隆治, 中原成浩ほか. 先天性二分脊椎マウスに伴う ChiariII 型奇形ならびに大脳奇形に対する免疫組織学的検討. 第 24 回日本小児神経外科学研究会. 東京. 5 月.
- 4) 菊池哲郎, 常喜達裕, 阿部俊昭, 山田順子, 大野典也. マウスグリオーマモデルにおけるインターロイキン 12 の抗腫瘍作用. 第 9 回脳と免疫研究会. 佐賀. 6 月.
- 5) 菊池哲郎, 常喜達裕, 相川裕子, 阿部俊昭, 大野典也. マウスグリオーマにおける B7 を用いた実験的遺伝子治療. 第 4 回脳腫瘍遺伝子治療懇話会. 佐賀. 6 月.
- 6) Sakai H, Shimizu J, Abe T. Transcranial-transfacial combined approach: technical Note. 2nd International Skull Base Congress. San digo, June.
- 7) Hattori S, Kiguch H, Ishii T, Nakajima T, Yatsuzuka H, Von Recklinghausen disease (NF1) associated with Moyamoya vessel. International Symposium on Moyamoya Disease. Fukuoka. July.
- 8) Akiyama M, Furuhashi H, Onoue H, Yamada T, Ogawa T, Abe T, et al. Thrombolysis enhanced by ultrasonic irradiation—A basic experiment applied for subarachnoid hemorrhage. 10th International Symposium on Cerebral Hemodynamics in Association with 1st Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Munich. August.
- 9) 常喜達裕, 菊池哲郎, 阿部俊昭, 山田順子, 大野典也. マウス脳腫瘍モデルにおける B7 を用いた実験的遺伝子治療. 第 55 回日本癌学会総会. 横浜. 10 月.
- 10) 秋山雅彦, 古幡 博, 長谷川譲, 尾上尚志, 小川武希, 阿部俊昭ほか. 超音波併用血栓溶解療法への基礎的研究: くも膜下血腫溶解療法への応用. 第 55 回日本脳神経外科学会総会. 富山. 10 月.
- 11) 高橋浩一, 田中英明, 中崎浩道, 寺尾 亨, 阿部俊昭, 中原成浩. 脊髄破裂の病態に関する実験的研究. 第 55 回日本脳神経外科学会総会. 富山. 10 月.
- 12) 沢内 聡, 村上成之, 谷 諭, 阿部俊昭. プロボクシング外傷による急性硬膜下血腫の検討. 第 55 回日本脳神経外科学会総会. 富山. 10 月.
- 13) 阿部俊昭. ChiariI 型奇形に伴った脊髓空洞症の発生病態における中心管の役割. 第 55 回日本脳神経外科学会総会. 富山. 10 月.
- 14) Kikuchi T, Joki T, Abe T, Yamada J, Ohno T. Induction of effective antitumor immunity using B7 transfection in mouse glioma model. Second Congress of The European Association For Neuro Oncology. Germany. Oct.
- 15) Vinuela F, Murayama Y, Suzuki Y, Massoud T, Guglielmi G, Kamio M, et al. Ion implantation modifies the surface of the GDC coils: An experi-

mental study in awine aneurysms. 第12回日本脳神経血管内手術研究会. 名古屋. 11月.

- 16) Onoue H, Katusic ZS. Effect of Subarachnoid hemorrhage on mechanisms of relaxations to nitric oxide in isolated canine basilar arteries. 22nd International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation. Anaheim. February.
- 17) Akiyama M, Furuhashi H, Onoue H, Hasegawa Y, Yamada T, Abe T, et al. Thrombolysis enhanced by ultrasonic irradiation in vitro. 22nd International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation. Anaheim. February.
- 18) 沢内 聡, 石橋敏寛, 和田崇文, 諸岡 暁, 結城研司, 阿部俊昭ほか. 頭部外傷による“Talk and Deteriorate”症例の検討. 第20回日本神経外傷研究会. 東京. 2月.
- 19) 阿部俊昭. セッションV. How to treat these lesions 4. キアリ奇形, 脊髄空洞症. 第17回日本脳神経外科コンgres. 京都. 3月.

IV. 著 書

- 1) 阿部俊昭, 中原成浩. 2. 脳神経外科学と神経解剖学, 2.1 脳・脊髄の発生—先天奇形発生の理解のために. 坪川孝志, 高倉公朋, 菊池晴彦編. 最新脳神経科外科学. 東京: 朝倉書店, 1996; 6-10.
- 2) 谷 諭, 阿部俊昭. 7章 II. 各論 A. 脊椎・脊髄奇形・脊髄空洞症. 佐藤 修, 大井静雄監編. 神経疾患データブック. 東京: 中外医学社, 1996; 422-31.
- 3) 阿部俊昭, 谷 諭. III. 椎管内腫瘍の種類と頻度. 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史麿, 垂井清一郎編. 最近内科学体系第72巻 脳脊髄の腫瘍, 外傷, 奇形, 脊椎異常. 東京: 中山書店, 1996; 79-89.
- 4) 阿部 聡, V. 臨床応用編 13. 脳動脈瘤. 金谷春之, 高倉公朋監. TDD マニュアル. 東京: 中外医学社, 1996; 144-6.

V. その他

- 1) 阿部俊昭, 奥田芳士, 長島弘泰, 常喜達裕, 谷 諭. 脊髄空洞症に対する外科的治療効果とその長期予後についての研究. 厚生省精・神疾患研平成7年度研報 脊髄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 (班長 玉木紀彦), 1996; 89-94.
- 2) 阿部俊昭, 高橋浩一, 田中英明, 寺尾 亨, 菊池哲郎, 中原成浩. 二分脊椎の病態に関する実験的研究. 脊髄空洞症に対する外科的治療効果とその長期予後についての研究. 厚生省精・神疾患研平成7年度研報 脊髄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 (班長 玉木紀彦), 1996; 107-11.
- 3) 海渡信義, 清水 純, 北島具秀, 坂井春男. 同一事

故後同時に発症した慢性硬膜下血腫親子例. 東京医師会誌 1996; 49(7): 59-61.

- 4) 沢内 聡, 小川武希, 阿部俊昭. 感染性硬膜下血腫の1例. 日救急医学会関東誌 1996; 17(2): 238-9.
- 5) 沢内 聡, 宮崎芳彰, 村上成之, 池内 聡, 谷 諭, 結城研司ほか. 外傷性内頸動脈狭窄症に併発した網膜中心動脈閉塞症の1小児例. 日救急医学会誌 1996; 7(6): 302-6.

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
助教授：内田 満	唇裂口蓋裂, 神経移植
講師：平川 正彦	四肢先天異常, 耳介変形
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：小立 健	ケロイド, 癍痕, 末梢神経
講師：福本 恵三	手の外科, 乳房再建四肢皮膚欠損の被覆
講師：林 博之	Microsurgery, 手の外科

研究概要

I. 四肢先天異常に関する研究

1. 手先天異常手術に対するティッシュエキスパンダーの応用

合指の分離にエキスパンダーを応用した10症例を検討した。組織拡張による合指部位の皮膚量の増加により、遊離植皮の量は通常より著しく少なかった。分離術後平均9カ月の経過観察では、全例で指間は良好に形成されていた。

2. 先天異常手に対する遊離血管柄付関節移植術
橈側列形成不全3例, 合短指症2例に対し, より確実な把持機能を得ることを目的に第2趾のMP関節を移植した。橈骨動脈欠損の1例で血管吻合が不能であったが, 他の4例はいずれも生着した。2例では発育線の閉鎖傾向が見られたが, 2例では機能的, 形態的に満足できる結果を得ている。

3. 先天異常手に対する皮弁の応用

屈指症手術への digito-lateral flap, 母指内転拘縮に対する Spinner flap の応用について検討した。指側面は皮膚に余裕があり, 症例によっては採取部の一次縫縮が可能であり, 指屈曲の治療に有用であった。

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

Apert syndrome などの craniosynostosis をしめす疾患の病態を解明する一助として, 家兎における

蝶形骨を中心とした頭蓋底の正常発育を検討した。その結果, 蝶後頭軟骨結合部が, 蝶形骨間軟骨結合部より優位な発育をしめした。また, 蝶後頭軟骨結合部の蝶形骨側が, 後頭骨側よりも優位な発育をしめした。このことから, 蝶後頭軟骨結合部は, 頭蓋底の発育に関し重要な役割を果たしていると考えられた。

2. Acrocephalosyndactyly における遺伝子診断の有用性

Pfeiffer syndrome, Apert syndrome と考えられた3症例に対し遺伝子学的検索を行なった。結果は, Pfeiffer syndrome の症例では, FGFR2 の exonB の splice acceptor site の seweenno に A から G への変異を認め, これにより exonB の欠損がおこる異常であることがわかった。Apert syndrome の症例では, Apert syndrome で起こる変異の1つである S・252W に特有の hand を電気泳動上認めた。

3. 三次元 CT

3DCT における距離計測を行なうために, CEV (Crwising eye view) を臨床的に応用した。CEV とは, CT で得られた3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。このことにより計測したり軌跡を視覚的に追いつながら設定, 確認ができるため, 距離計測の設定が容易となった。その結果, 従来の計測法に加え CEU を利用した計測法により, 3DCT の距離計測は, 応用範囲が向上し, 様々な計測が必要とされる頭蓋顎顔面の計測にも適用できるものとなった。

III. 内視鏡手術の応用

1. 脂肪腫に対する endoscopic surgery

脂肪腫の7症例に対して小さな切開を用いて, 鏡視下で脂肪腫を完全摘出することができた。症例によってはキューサーの併用でより小さな切開で脂肪腫を摘出することができ, 良好な成績が得られた。

2. その他の endoscopic surgery

顔面神経麻痺に対する眼輪筋への顔面神経の枝を鏡視下で denervation している。

IV. 手・上肢神経・血管の解剖学的研究

解剖用保存屍体5手を用い, 各皮弁の採取部位となる示指から環指の各3指, 計15指の指背側における長軸はMP関節からDIP関節, 横軸は橈尺側の側正中線で, 腱膜上で皮膚を切除し, 翻転して手術用顕微鏡下で指神経背側枝と背側指神経を剖出し, その終枝が密集する点をMP関節と側正中線からの

距離で測定した。以上の解剖学的検索から、前述した三つの皮弁を知覚皮弁として挙上する際に、背側指神経または指神経背側枝のいずれを選択するか、また指別に各知覚皮弁としての最良な採取部位はどこかについて第40回日本手の外科学会に報告した。

V. 爪変形に関する臨床的研究

われわれが編集企画を行った Monthly Book Orthopaedics 特集「爪変形の治療」に熱傷瘢痕による爪変形の治療、Composite graft による鉤爪変形の治療、腫瘍による爪変形の治療を報告した。

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

本年度も種々の皮弁の応用を用い、その結果は VY 形成を併用した掌側前進皮弁の拡大応用を J. Hand Surg. (British and European Volume) に、逆行性背側指間皮下組織島状皮弁、屈指症への digito-lateral flap, その他を雑誌形成外科、日手会誌などに報告した。また、「NEW MOOK 整形外科」特集上肢の外傷に血管柄付島状皮弁による指先部再建について分担執筆を依頼された。児島教授は長年の皮弁の研究の集大成として「手の皮弁手術の実際」を著した。

VII. 唇裂・口蓋裂の包括的治療に関する研究

唇裂・口蓋裂の手術的治療のみならず、装具治療(リテーナー)、歯科矯正治療、言語診断・治療、中耳疾患への対応、遺伝子診断、心理学的ケアなどを含めた包括的な治療システムの確立のための準備を行っている。

VIII. レーザー治療に関する臨床研究

今年度は、主に Q-Switched Alexandrite Laser による刺青の治療について検討した。その結果、青一色の刺青に付いては良好な結果が得られたが、赤色、黄色、緑色、紫色などの刺青に対しては、十分な治療効果が得られなかった。これらの臨床結果とあわせて、組織学的分析、元素分析を行い、刺青の材料についても検討を加えた。Coherent 社製 ultra pulse CO₂ Laser を用い、種々の母斑、皮膚腫瘍に対する vaporization, また、瘢痕や母斑に対する Skin resurfacing を行い、臨床結果について検討した。平成8年3月19日より、附属病院において、皮膚レーザー治療センターが開設され、治療を開始した。当センターでの皮膚レーザー治療には、形成外科、皮膚科の両科が合同であったり、種々の皮膚色素

異常疾患に対し、総合的な治療を行っている。

IX. Cryopreservation による組織の保存と同種移植に関する研究

Cryopreservation を応用した超冷凍保存法による同種組織移植実験は組織別にまとめられて各雑誌へ投稿された。ラット骨・関節(松井), ラット皮膚(松岡), 家兎耳介軟骨(宮脇), サル血管神経(平瀬)であった。また将来の同種動脈移植の基礎実験ともいえる自家動脈移植を行なった(Nuteanu)。

X. 同種凍結保存関節、骨のための Prefabricated Flap に関する研究

同種凍結保存骨、関節の移植法として cryopreserved した同種血管束を使った prefabricated Flap 法により移植する実験を行った。その結果、関節軟骨が温存され拒絶が極めて少ないことが確認できた。

XI. 即時乳房再建例の検討

臨床で外科と共に行っている即時乳房再建例は約150例に達し、その問題点について外科学会、乳癌学会等シンポジウムで報告する機会を得た。

研究業績

I. 原著論文

1. 四肢先天異常に関する研究

- 1) 栗本沙里奈. 先天性絞扼輪症候群の臨床像の検討. 日形成外会誌 1996; 16: 773-86.
- 2) 内田 満, 児島忠雄, 福本恵三, 内田崇之, 渡辺規光. 手先先天性異常手術に対するティッシュエクスパンダーの応用. 日手の外科会誌 1997; 13: 900-3.
- 3) 児島忠雄. 小児外科関連領域の最近の進歩—形成外科—. 日小児外会誌 1997; 33: 20-9.
- 4) 今野みどり, 平瀬雄一. 足多趾症の臨床像および小趾列多趾症の術後成績とその手術方法の検討. 日形成外会誌 1997; 17: 211-25.
- 5) 平瀬雄一, 児島忠雄, 福本恵三, 村井繁廣, 松井瑞子. 先天異常手に対する遊離血管柄付関節移植の経験. 日手の外科会誌 1997; 13: 904-7.

2. 顎顔面に関する研究

- 1) 二ノ宮邦稔. ウサギにおける蝶形骨を中心とした頭蓋底の正常発育に関する硬組織学的研究. 慈恵医大誌 1997; 122: 171-87.
- 2) 手・上肢神経・血管の解剖学的研究
- 1) 林 博之, 児島忠雄, 木下行洋. 母指 IP 関節における解剖学的検索—手綱靭帯の存在について—. 日形成外会誌 1996; 16: 588-93.

4. 爪変形に関する臨床的研究

- 1) 平瀬雄一, 児島忠雄. かぎ爪変形に対する新しい治療法—氷水冷却法による複合組織移植—. 日手の外科会誌 1996; 13: 494-7.
- 2) 小立 健, 木下行洋, 児島忠雄. 熱傷癍痕による爪変形の治療—外傷性後爪郭欠損を含む—. Orthopaedics 1996; 9: 61-8.
- 3) 木下行洋, 児島忠雄. 腫瘍による爪変形の治療. Orthopaedics 1996; 9: 69-75.
- 4) 平瀬雄一, 小川祐一郎. Composite graft による鉤爪変形の治療. Orthopaedics 1996; 9: 77-80.
5. 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
- 1) 福本恵三, 小立 健, 遠藤利彦, 篠田明彦, 児島忠雄. Dorsal Proximal Phalangeal Index Finger Flap による母指知覚再建の2例. 日手の外科会誌 1996; 13: 343-8.
- 2) 木下行洋, 児島忠雄, 平瀬雄一, 松浦慎太郎, 野嶋公博. VY 形成を併用した掌側前進島状皮弁と拡大応用例を含む検討. 日手の外科会誌 1996; 13: 559-63.
6. 唇裂・口蓋裂の包括的治療に関する研究
- 1) 内田 満, 児島忠雄, 平瀬雄一, 武石明精. 遊離舌複合組織移植による赤唇部変形の修正. 日形成外会誌 1996; 16: 462-7.
7. レーザー治療に関する臨床研究
- 1) 松井瑞子, 平山 峻 (東京メモリアルクリニック平山). ポートワイン血管腫のレーザー治療における Prostaglandin E1 の併用効果. 現代医療 1996; 28(増刊 II): 1543-7.
8. Cryopreservation による組織の保存と同種移植に関する研究
- 1) 宮脇剛司, 平瀬雄一. 超冷凍保存法による同種軟骨移植に関する実験的研究. 日形会誌 1997; 17: 6-16.
- 2) Takeishi M. Cryopreserved allogeneic arterial graft in rats. Jikeikai Med J 1996; 43: 117-90.
- 3) 松岡玲玲, 平瀬雄一, 児島忠雄. 超冷凍保存法による同種軟部組織移植に関する実験的研究—第9報—ミニプタ皮膚の長期保存と同種移植—. 日形成外会誌 1997; 16: 754-64.
9. 同種凍結保存関節, 骨のための Prefabricated Flap に関する研究
- 1) 松井瑞子, 平瀬雄一, 児島忠雄. Neovascularized Prefabricated Allogenic Osteomyo Flap に関する実験的考察—第1報—自家血管茎を使用した群について—. 日形成外会誌 1996; 16: 628-33.
- 2) 松井瑞子, 平瀬雄一, 児島忠雄. Neovascularized Prefabricated Allogenic Osteomuscular Flap に関する実験的考察—第2報—同種血管茎を使用した群について—. 日形成外会誌 1996; 16: 687-92.

10. 即時乳房再建例の検討

- 1) 平瀬雄一. 乳房再建—即時乳房再建の適応について—. 日外科系連会誌 1996; 21: 117-20.
- 2) 武石明精, 平瀬雄一, 児島忠雄, 久保隆宏 (外科第2), 永田 徹 (外科第2). 一期的乳房再建の検討. 日外科系連会誌 1996; 21: 150-4.
11. その他
- 1) ニノ宮邦稔, 新橋 武, 飯塚雄久, 今野みどり, 木下行洋, 児島忠雄. 顔面の悪性腫瘍手術例の検討. 形成外科 1996; 39: 461-7.
- 2) Kinoshita Y, Kojima T, Furusato Y. Subungual dermatofibroma of the thumb. J Hand Surg 1996; 21B: 408-9.
- 3) 宮脇剛司, 木下行洋, 新橋 武, 松浦慎太郎. 四肢軟部組織欠損への Adipofascial flap 応用例の検討. 日災医会誌 1996; 44: 489.
- 4) 平瀬雄一, 児島忠雄, ニノ宮邦稔, 野嶋公博. 開心術後の縦隔炎・心嚢内感染に対する筋弁移行術の経験—その適応と治療方針—. 形成外科 1996; 39: 1043-8.
- 5) 福本恵三, 児島忠雄. 手根管開放術従来法の合併症とその対策. 整形外科最小侵襲手術ジャーナル 1996; 1: 13-8.
- 6) 松浦慎太郎. 肘部管症候群の手術のための解剖学的研究—尺骨神経肘関節枝および内側上腕・前腕皮神経の解剖学的検索—. 慈恵医大誌 1996; 111: 703-20.
- 7) 村井繁廣, 平瀬雄一, 児島忠雄. エキスパンダーを用いた術中急速動脈伸展に関する実験的研究. 日手の外科会誌 1996; 13: 606-9.
- 8) 福本恵三, 児島忠雄, 小立 健, 片岡裕晶. 手関節橈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. 日手の外科会誌 1996; 13: 812-4.

II. 総 説

- 1) 平瀬雄一. 乳房温存療法後の乳房即時再建. 手術 1996; 50: 1655-8.
- 2) 木下行洋, 児島忠雄. 指尖部爪変形. Monthly Book Orthopaedics 1996; 9: 25-32.
- 3) 児島忠雄. 手指の皮弁の実際. 整災外 1996; 39: 509-15.
- 4) 児島忠雄, 木下行洋, 平瀬雄一. 手新鮮損傷の治療の基本. 形成外科 1996; 36 増刊号: S195-9.

III. 学会発表

- 1) 児島忠雄, 平瀬雄一, 福本恵三. 指尖部切断, 皮膚欠損の治療. 第39回日本形成外科学会学術集会, 大阪. 4月.
- 2) 平瀬雄一. 血管柄付遊離組織移植後のトラブルへの対処とその後の治療. 第39回日本形成外科学会学術集会. 大阪. 4月.

- 3) 内田 満, 児島忠雄, 平瀬雄一, 武石明精. 遊離舌複合組織移植による赤唇部変形の修正. 第 39 回日本形成外科学会学術集会. 大阪. 4 月.
- 4) 松井瑞子, 平瀬雄一, 今野みどり, 児島忠雄. 外傷性顔面神経麻痺の治療経験. 第 39 回日本形成外科学会学術集会. 大阪. 4 月.
- 5) 渡辺規光, 新橋 武, 桜井信彰, 高木 博(日立メディコ), 後藤良洋(日立メディコ). 3次元CTによるendoscopic approachの試み. 第 39 回日本形成外科学会学術集会. 大阪. 4 月.
- 6) 新橋 武. 大野由実, 児島忠雄, 上出良一(皮膚科). Qスイッチアレキサンドライトレーザーによる刺青の治療について. 第 39 回日本形成外科学会学術集会. 大阪. 4 月.
- 7) ニノ宮邦稔, 児島忠雄, 木下行洋, 林 博之, 今野みどり, 渡辺規光, 後藤昌子. 我々の方法による巻き爪の治療成績. 第 39 回日本形成外科学会学術集会. 大阪. 4 月.
- 8) 平瀬雄一, 児島忠雄, ニノ宮邦稔, 村井繁廣, 野嶋公博. 開心術後の縦隔炎・心嚢内感染に対する筋弁移行の経験. 第 39 回日本形成外科学会学術集会. 大阪. 4 月.
- 9) 平瀬雄一, 児島忠雄. かぎ爪変形に対する新しい治療法—氷水冷却法による複合組織移植—. 第 39 回日本手の外科学会学術集会. 沖縄. 5 月.
- 10) 福本恵三, 児島忠雄, 小立 健, 片岡裕晶. 手関節橈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. 第 39 回日本手の外科学会学術集会. 沖縄. 5 月.
- 11) 村井繁廣, 平瀬雄一, 児島忠雄. エキスパンダーを用いた術中急速動脈伸展に関する実験的研究. 第 39 回日本手の外科学会学術集会. 沖縄. 5 月.
- 12) 内田 満, 児島忠雄, 福本恵三, 内田崇之, 渡辺規光. 手先天異常手術に対するティッシュエキスパンダーの応用. 第 39 回日本手の外科学会学術集会. 沖縄. 5 月.
- 13) 林 博之, 児島忠雄, 松浦慎太郎, 福本恵三, 遠藤利彦. 第 4 コンパートメント症候群: 解剖学的基礎と臨床. 第 39 回日本手の外科学会学術集会. 沖縄. 5 月.
- 14) 児島忠雄, 木下行洋, 平瀬雄一, 林 博之, 野嶋公博. 指間掌側水かき形成に対する指側面へ延長した背側矩形皮弁の応用. 第 39 回日本手の外科学会学術集会. 沖縄. 5 月.
- 15) Shimbashi T, Murai S. The Q-switched ruby laser treatment of nevus of Ota and Tattoos. The 3rd Japan-Korea Congress of Plastic & Reconstructive Surgery. Kumamoto. May.
- 16) Fukumoto K, Kojima T, Uchida M, Uchida T, Miyawaki T. Should osseous syndactyly in the cleft hand separated or not? The 3rd Japan-Korea Congress of Plastic & Reconstructive Surgery. Kumamoto. May.
- 17) 児島忠雄. 小児外科関連領域の最近の進歩—形成外科—. 第 33 回日本小児外科学会. 宝塚. 6 月.
- 18) 新橋 武. 形成外科領域の三次元画像応用の現状と問題点. 第 21 回日本外科系連合学会学術集会. 東京. 6 月.
- 19) 内田崇之. 胎仔手術とその応用. 第 36 回日本先天異常学会学術集会. 札幌. 7 月.
- 20) Hirase Y, Kojima T, Takeishi M, Matsui M, Terao Y. Cryopreserved allogeneic neurovascular transfer in monkey. 65th Annual Meeting ASPRS・PSEF・ASMS. Dallas. Nov.

IV. 著 書

- 1) 児島忠雄. 手の皮弁手術の実際. 東京: 克誠堂出版, 1997.

心臓外科学講座

教授：黒澤 博身	心臓外科
助教授：堀越 茂樹	虚血性心疾患，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：森田紀代造	先天性心疾患，心筋保護，骨格筋の心臓への応用
講師：鈴木 和彦	心臓カテーテル，虚血性心疾患の外科，超音波検査
講師：水野 朝敏	先天性心疾患の外科，心筋保護
講師：山岸 正明	先天性心疾患の外科

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要する症例が増加していることや，低左心機能を有する重症例が増加しつつあることより，これら high risk 症例に対する安全な心筋保護法の確立はきわめて重要な課題であり，現在の心筋保護法にはまだまだ改善の必要がある。

1. 順行性および逆行性，常温および低温血液心筋保護法 (Integrated blood cardioplegia) の有効性に関する研究

当教室の心筋保護の基本方針は，1) 心筋障害，心源性ショックを呈する症例に対する積極的心筋代謝改善効果を目的とした warm BCP による induction，2) 心停止中の良好な心筋保護，虚血時間の短縮，心筋保護液の均一な心筋内分布を目的とした cold BCP による maintenance (cold BCP による順行性，逆行性灌流) と持続血液灌流，3) 再灌流障害防止を目的とした warm BCP による terminal hot shot を症例，術式に応じて組み合わせている。

これら Integrated blood cardioplegia と言われる心筋保護の総合的戦略の臨床的有効性を，(1) 心筋虚血中の心筋代謝変動 (Lactate/Pyruvate, Redox potential, 心筋 pH)，(2) 再灌流後の心筋障害マーカー (CK-MB, Myocine LCI, Lipid hydroperoxide)，(3) 術後心筋収縮能 (左室圧-容積関係における心機能評価) を指標として，従来の心筋保護法と比較検討している。さらに，長時間開心術症例や低左心機能を有する重症例における有用性を確認すると共に，各疾患別に心筋保護の総合戦略についても検討している。

2. No donor 添加心筋保護液の冠動脈内皮細胞保護効果に関する研究

心筋保護液の改良により心臓の手術は安全に行うことが出来るようになってきているが，現在使用されている心筋保護液と言えども，完全なものではない。特に，現在の心筋保護液は，心機能の保存においてはほぼ満足できる状態ではあるが，冠動脈内皮細胞に対する保護効果はかならずしも充分とはいえず，手術中，手術直後，さらには術後，遠隔期に冠動脈内皮細胞の障害に起因する心筋障害，冠動脈病変の進行などが少なからず認められている。したがって，従来行われている心筋細胞に対する保護とともに，冠動脈血管内皮細胞の保護を行うことは，心臓外科手術，特に，現在臨床で一般的に行われている大動脈-冠動脈バイパス手術において，手術成績および遠隔期の成績を向上させる可能性がある。

当教室では心筋保護液に nitric oxide (NO) の donor である L-arginine を添加し，心筋保護効果と共に，冠動脈内皮細胞の保護効果を合わせ持った心筋保護液の開発を目的とした研究を行っている。現在までに，Conductance catheter を用いた心機能 (収縮期心機能および拡張機能) の測定，心筋保護液注入時および再灌流後の大動脈血と冠静脈血の NO の測定，冠動脈内皮細胞の NO 産生の測定，冠動脈血管内皮細胞の保護効果の証明のための冠動脈の血管拡張能を指標とし，その有用性を確認している。

3. ATP sensitive potassium channel opener の心筋保護効果に対する検討

当教室における研究により ATP sensitive potassium channel opener の心筋保護，再灌流障害軽減効果が明らかにされ，この結果に基づき，重症開心術症例を対象に，心筋保護液に ATP sensitive potassium channel opener を添加し，術後の心機能改善効果，酸素障害軽減効果を検討している。

II. 骨格筋の心臓への応用に関する研究

1. Dynamic Cardiomyoplasty

自己有茎骨格筋グラフトを用いた循環補助いわゆる Dynamic Cardiomyoplasty は欧米を中心に 600 例以上の臨床例が施行され，重症心不全に対する新しい治療法として確立されつつある。当教室では本法実施上の技術的問題点の解決を目的にイヌを用いた実験的研究を施行した。

2. Skeletal Muscle Ventricle (SMV: 骨格筋心室) による循環補助

Dynamic Cardiomyoplasty に比較して，より効率的な循環補助が可能な Skeletal Muscle Ventricle

cleを用いた循環補助法の開発を目指して、イヌを用いた実験的研究を施行し、短期間における循環補助効果を評価、確認した。さらにSMV内面の抗血栓性向上のため細胞接着性ポリマーを応用して、培養内皮細胞をSMV内面に被覆し、ハイブリッド循環補助装置を試作、検討中である。

III. 心機能に関する研究

1. 圧-容積曲線を用いた心機能解析

心疾患は術直前直後で大きくその血行動態が変化する。その変化を詳細に検討するために、術中の人工心肺開始直前と人工心肺離脱直後に左室圧-容積曲線を求め利用してきた。

各疾患において術後改善される圧及び容積負荷の消失が、心収縮拡張能の正常化に大きく寄与していることは明らかとなっている。さらに、術後圧及び容積負荷の増加する一部の先天性心疾患においては、その収縮拡張様式の変化が把握され、より質の高い術後管理が可能となった。

現在着目しているのは、術後の低い心筋酸素消費量と良好な外的仕事効率の獲得であり、そのためには、術前の良好な心機能が重要であることがわかってきた。現在汎用されている比較的主観的な各疾患の手術適応を、より客観的な定量化された指標とすべく、検討を重ねている。また、術後遠隔期の心機能の変化とその術前状態の比較検討を行うため、術前後の心カテーテル検査時にも圧-容積曲線による検討を行っている。

IV. 弁膜症に関する研究

1. 大動脈弁に関する研究

現在までに大動脈弁輪に対する至適人工弁サイズの検討を行ってきた。体表面積で 1.4 m^2 以上の症例では、 23 mm 以上の人工弁が必要であることを、薬物負荷ドブラー検査より明らかにしてきた。以上より、狭小大動脈輪に対し積極的に弁輪拡大術を行ってきた。今後、弁輪拡大を行った症例の中期遠隔成績のLV massを経時的に計測し、左室への負荷軽減度合を検討する予定である。

2. 僧帽弁に関する研究

僧帽弁閉鎖不全症に対し、自己弁を温存する形成術を積極的に行ってきた。現在までに約80症例を経験し、2例を除き良好な手術成績を得ている。本手術法を普遍的な術式に確立する目的で、術前後に経食道エコー法ならびに心臓カテーテル検査を行い、形態学的と血行力学的な両面より手術法の詳細を検討中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 坂本吉正, 黒澤博身, 中野雅道, 鈴木和彦, 高倉宏充. 僧帽弁位に用いたInoescu-Shiley弁の長期遠隔成績. 日心外会誌 1996; 25(4): 235-9.
- 2) 斎藤文美恵, 坂本吉正, 黒澤博身. 大動脈基部および弓部全置換術を一期的に施行したMarfan症候群の1例. 日心脳血管外会誌 1996; 25(4): 255-7.
- 3) 宇野吉雅, 堀越茂樹, 江本秀斗, 小柳勝司. 直視下血栓除去術により著明な改善をみた急性肺血栓塞栓症の1例. 日胸外会誌 1996; 44: 1958-61.
- 4) 奥山 浩, 益子健男, 鴛海元博, 本多康司. 体部灌流の工夫-オクルージョンカテーテル用の側枝を造設した送血回路-. 胸部外科 1996; 49(12): 994-9.
- 5) Kuwada M. Is 2,3 butanedione monoxime an ideal cardioplegia for surgical treatment of cardiac arrhythmia? Jikeikai Med J 1996; 43: 263-71.
- 6) 野村耕司, 黒澤博身, 森田紀代造, 奥山 浩, 小柳勝司, 長堀隆一, 鈴木博之. 心エコーとコンダクタンスカテーテルによる左室圧. 日胸外会誌 1997; 45: 37-41.
- 7) 野村耕司, 黒澤博身, 森田紀代造, 宮本尚樹, 多々良彰, 花井 信. 三心心房, unroofed coronary sinus, 左上大静脈遺残を伴ったFallot四徴症の1手術治験. 日胸外会誌 1997; 45: 92-5.
- 8) Morita K, Kurosawa H, Ishii S, Yoshitake M, Hanai M. Configuration of linear dynamic cardiomyoplasty for hypoplastic right ventricle. Ann Thorac Surg 1997; 63: 676-82.
- 9) Nagahori R, Kurosawa H, Nakano M, Hashimoto K, Tatara A, Taguchi S. An elder case of common atrium with mitral and tricuspid regurgitation. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1997; 3(1): 53-5.

II. 総説

- 1) 鈴木和彦, 黒澤博身. 心筋エネルギー効率の評価. 臨床医 1997; 23(3): 50-53.
- 2) 森田紀代造, 黒澤博身. 小児の主な外科的疾患 心臓. 乳児期以降に治療を必要とする疾患. 小児看護 1996; 19(9): 1152-61.

III. 学会発表

- 1) 黒澤博身. Konno手術からRoss手術へ. 第96回日本外科学会総会. 千葉. 4月.
- 2) 森田紀代造, 黒澤博身, 宮本尚樹, 清水昭吾, 多々良彰, 金澤俊行, 野村耕司, 鈴木博之. IsomerismおよびNon-isomerismにおけるCavo-pulmonary

- shunt の特殊性と治療成績. 第 33 回日本小児外科学会総会. 宝塚. 6 月.
- 3) 堀越茂樹, 江本秀斗, 高倉宏充, 宇野吉雅, 遠位弓部大動脈瘤手術における補助手段弾の検討. 第 24 回日本血管外科学会総会. 旭川. 6 月.
 - 4) 宇野吉雅, 堀越茂樹, 江本秀斗, 高倉宏充, 小柳勝司. 腎動脈病変を有する腹部大動脈瘤症例 4 例に対する手術経験. 第 24 回日本血管外科学会総会. 旭川. 6 月.
 - 5) 江本秀斗, 堀越茂樹, 高倉宏充, 宇野吉雅, 小柳勝司. Hemashield Knitted Dacron 人工血管の臨床評価. 第 24 回日本血管外科学会総会. 旭川. 6 月.
 - 6) 山岸正明, 中村 讓, 金澤俊行, 山田靖之. Subaortic stenosis を伴う Univentricular AV connection に対する新生児期, 乳児期早期開心姑息手術の検討. 第 32 回日本小児循環器学会総会. 大阪. 7 月.
 - 7) 黒澤博身, 森田紀代造, 鈴木和彦, 宮本尚樹, 野村耕司ほか. Additional VSD を伴う AV discordance 型 double inlet ventricle に対する ventricular septation. 第 32 回日本小児循環器学会総会. 大阪. 7 月.
 - 8) 清水昭吾, 黒澤博身, 鈴木和彦, 桑田雅雄, 多々良彰, 鴛海元博. Perimembranous VSD の形態診断における specificity. 第 32 回日本小児循環器学会総会. 大阪. 7 月.
 - 9) 中野雅道, 黒澤博身, 鈴木和彦, 小柳勝司, 長堀隆一, 長沼宏邦ほか. 前乳頭筋形成不全による僧帽弁閉鎖不全に対する腱索転位法による僧帽弁形成術. 第 49 回日本胸部外科学会総会. 京都. 10 月.
 - 10) 黒澤博身, 新井達夫, 森田紀代造, 宮本尚樹, 野村耕司, 清水昭吾ほか. 25 年後に再手術を行った DILV に対する ventricular septation の世界最長生存例. 第 49 回日本胸部外科学会総会. 京都. 10 月.
 - 11) 森田紀代造, 黒澤博身, 宮本尚樹, 金澤俊行, 清水昭吾, 黄 義浩ほか. Non-isomerism における Fontan 型手術の適応条件. 第 49 回日本胸部外科学会総会. 京都. 10 月.
 - 12) 鈴木和彦, 黒澤博身, 清水昭吾, 中野雅道, 水野朝敏, 鴛海元博ほか. 僧帽弁形成術における遠隔期自己弁機能の検討. 第 49 回日本胸部外科学会総会. 京都. 10 月.
 - 13) 中野雅道, 黒澤博身, 鈴木和彦, 小柳勝司, 長堀隆一, 長沼宏邦ほか. 前乳頭筋形成不全による僧帽弁閉鎖不全に対する腱索転位法による僧帽弁形成術. 第 49 回日本胸部外科学会総会. 京都. 10 月.
 - 14) 益子健男, 奥山 浩, 石井信一. 冠状動脈瘤を伴った冠状動脈-肺動脈瘻に対する手術. 第 49 回日本胸部外科学会総会. 京都. 10 月.
 - 15) 高倉宏充, 黒澤博身, 森田紀代造, 坂本吉正, 長堀隆一, 白鳥一明ほか. 狭小大動脈弁輪症例に対する術式の選択. 第 49 回日本胸部外科学会総会. 京都. 10 月.
 - 16) 金澤俊行, 黒澤博身, 中野雅道, 坂本吉正, 齋藤文美恵, 長沼宏邦ほか. 大動脈弁手術における左室心筋線維化率と左室機能改善度の比較検討. 第 49 回日本胸部外科学会総会. 京都. 10 月.
 - 17) Morita K, Kurosawa H, Miyamoto H, Ishii S, Nomura K. Staged Fontan for high risk patients with pulmonary distortion. XXX World Congress of the International College of Surgeons. Kyoto. Nov.
 - 18) Kurosawa H. Surgical anatomy of the conduction system in univentricular heart. The 5th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular Surgery. Taipei. Jan.
 - 19) Uno Y, Horikoshi S, Emoto H, Tkakura H, Kurosawa H. Clinical advantage of normothermic CPB and its myocardial protection-comparison with hypothermic CPB-. The 5th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular Surgery. Taipei. Jan.
 - 20) Kurosawa H. Ventricular septation for double inlet ventricle with additional VSD. 33rd Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons. San Diego. Feb.

IV. 著 書

- 1) 鈴木和彦, 黒澤博身. 先天性心疾患. 先天性大動脈弁狭窄症. 安田寿一監修. 杉本恒明, 篠山重威編. 循環器疾患最新の治療 '96-'97. 東京: 南江堂, 1996: 213-15.
- 2) 森田紀代造, 黒澤博身. Dynamic Cardiomyoplasty. 松崎益徳, 北島 顕編. 心臓病診療プラクティス心エコー・ドプラ法から治療を考える. 東京: 文光堂, 1996: 222-4.
- 3) 森田紀代造, 黒澤博身. 心不全 dynamic cardiomyoplasty (DCMP). 金澤一郎, 小川 聡編. 最新内科学大系 プロGRESS 7 循環器疾患 2. 東京: 中山書店, 1997: 34-45.

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：安田 允	卵巣腫瘍，細胞診
助教授：福島 和夫	周産期，産科合併症
助教授：落合 和徳	婦人科腫瘍学，腫瘍内分泌学，中・高年女性医学，産婦人科手術学
助教授：北川 道弘	産科代謝異常，妊娠とスポーツ
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	女性スポーツ医学，子宮筋収縮，産婦人科感染症，中・高年女性医学
講師：木村 英三	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. 生殖内分泌学

1. IVF-ET を中心とした ART (生殖補助医療)
 - (1) ICSI の基礎的臨床的研究
 - (2) 胚凍結の基礎的臨床的研究
 - (3) Poor Responder に対する自然周期ならびに clomid-HCG による採卵の試み
 - (4) long protocol による Gn-RHa と内膜増殖不全との内膜増殖不全との関連についての研究
2. 重症 OHSS の管理方法に関する研究
3. 子宮内膜症に対する low dose Danazol therapy の研究
4. 子宮内膜症に対する Gn-RHA + Add-back therapy の研究
5. Gn-RHa の投与時の骨塩量減少に対する対策の研究
6. 第2度無月経患者の骨塩量の研究

II. 周産期学

胎児スクリーニングを目的としたトリプルマーカースクリーニング検査

トリプルマーカースクリーニング検査 (TMST) とは母体血清中の AFP, hCG, uE3 を測定し，胎児の Trisomy 21 (DS)，開放型二分脊髄 (OSB) および

trisomy18 (T18) の確率を求める検査法である。同時に胎児の無脳症，腹壁破裂，臍帯ヘルニアその他の疾患のスクリーニングが可能である。

妊娠初期に妊婦全員に IC 資料を渡し，希望者のみ妊娠 15 週～18 週までの間に母体採血を行う。次に各マーカーの測定結果を用いて対象疾患の確率を求める。cut-off 値を DS は 1:295, OSB は 1:290, T18 は 1:100 とし，何れか 1 つ以上の基準を超えるものをスクリーン陽性，基準を全て越えないものはスクリーン陰性とする。

TMST はスクリーニング検査であり最終診断ではない。DS と T18 の最終診断には染色体検査が必要である。DS に関しては，35 歳以上の妊婦を全て羊水検査の対象とした場合，約 8% の妊婦が対象となり約 30% のダウン症胎児が検出されるが，TMST では全ての希望者が対象となり，DS スクリーン陽性者からは DS 胎児の約 70% が検出される。1 人のダウン症胎児の診断に必要な羊水検査は，35 歳以上の妊婦全てを対象とした場合には約 160 件必要であるのに対し，TMST を用いて対象を選択すれば 40 件の羊水検査で済み，羊水検査数を大幅に削減することが可能である。

また医療側としては検査を受けた妊婦の質問・疑問に全て答え不安を解消させる体制が不可欠である。

III. 婦人科腫瘍学

1. 卵巣癌関連遺伝子変化の探索

我々は卵巣癌における p16 遺伝子の変異について報告してきたが，さらに p16 遺伝子のメチル化の変化に関し免疫組織化学的に検討した。さらに 18q21 から単離された Smad4 については RT-PCR 法により発現の変化を検討した。その結果 Smad4 の変化が D18S46 で 50% と高率に認められたことから Smad4 は卵巣癌の発生，進展に関与する重要な遺伝子である可能性が示唆された。

2. TNF α による卵巣癌細胞のシスプラチン感受性制御機序

卵巣癌細胞中のプロテインキナーゼ (PKC) 活性化がシスプラチン (DDP) の感受性を増強させることに基づき，PKC 活性のなかで生体応用可能な TNF α の *in vivo* における DDP 感受性増強能を観察し，臨床応用への可能性を検討した。

TNF α は卵巣癌細胞中 PKC 活性を 1.61 ± 0.21 倍亢進し，その DDP 感受性をこれとほぼ同程度の 1.8 ± 0.1 倍に増強させた。また TNF α は *in vivo* においても DDP 感受性増強能を示す一方，DDP の毒

性には影響を及ぼさずその結果 TNF α /DDP 療法は有意な延命効果を示した。以上より、TNF α /DDP 併用療法は卵巣癌化学療法の臨床上の奏効率、生存率双方の改善に極めて有用であることが強く示唆された。

3. 腫瘍マーカーによる卵巣癌診断システム CAMPAS OV-2 の精度管理

昨年度にひきつづき Computer aided multivariate pattern system (CAMPAS) OV2 を用いた卵巣腫瘍悪性鑑別の retrospective 調査を施行し、その精度管理を行っている。

4. 婦人科悪性腫瘍手術症例における自己輸血の有用性の検討

全国 30 施設の共同研究として、婦人科悪性腫瘍手術に自己輸血を適用し、その安全性と有用性を検討した。

138 例の解析より、同種輸血回避率は 88.7% と高率で副作用にも問題なく自己輸血の有用性が確認された。また同種血輸血群に比べて細胞性免疫能低下に対する抑制作用が認められ、今後予後との関連で長期的にフォローアップしてゆく予定である。

IV. 生殖生理学

1. 子宮平滑筋に関する研究

近年、phosphatase 抑制系が平滑筋の収縮メカニズムに関与していることが指摘されている。

我々は G タンパクを活性化する GTP γ S を α Toxin で処理した skinned fiber に作用させ、A23187 存在下で濃度依存性に張力が発生し、しかも、この張力増強作用は妊娠末期に特に顕著にみられることを報告した。この系では、[Ca²⁺]_i は一定にコントロールされており、又、A23187 の作用により、IP3 作用を無視し得ると考えられることから、この張力増強作用は、DAG による C キナーゼ系の活性化により脱リン酸化酵素の抑制が起きている可能性を示している。妊娠末期に急増した Oxytocin、PG の作用でさかんに PI response がおこり、大量に産生された DAG は、C キナーゼ系を介した sensitization に寄与しているものと考えられる。

V. 更年期医学

1. 更年期高脂血症に関する研究

更年期に発症する高脂血症のメカニズムを解明するために、Estrogen 作用に関与する各種薬剤の脂質代謝に及ぼす影響を検討している。

今年度は、スズメ蜂の分泌物である VESPA AMINO ACID MIXTURE (VAAM) のラットに

及ぼす影響を検討した。SD ラットに VAAM、CASEIN ((CAAM)、蒸留水をそれぞれ投与した時の走行実験を行い各種生化学的な動態を検討した。VAAM 群では血糖値は他群に比し有意に高値を示し、又血中乳酸値は CAAM 群、対照群で有意に増加したが、VAAM 群ではほぼ運動前値と同等であった。血中 NEFA は、VAAM 群では CAM 群にくらべ有意に高値を示した。

以上の結果より VAAM 投与は脂質代謝に影響を及ぼし、脂肪の燃焼を促進することで乳酸の発生を抑制している可能性が示唆された。

研究業績

I. 原著論文

1. 生殖生理学

1) 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.

2) 松本和紀. 低用量ダナゾール療法. 産婦科 1996; 50: 67-70.

2. 周産期医学

1) Onda T, Kitagawa M, Takeda O, Sago H, Kubonoya K, Iinuma K, et al. Triple marker screening in native Japanese women. Prenat Diagn 1996; 16: 713-7.

3. 婦人科腫瘍学

1) 落合和徳, 秋山 稔. 卵巣がん画像診断. 産婦科治療 1996; 72: 15-24.

2) 佐々木寛, 劉 長青, 田中忠夫. 卵巣癌の組織学的分化度分類と治療の諸問題, とくに分化度とリンパ節転移について. 日本婦人科病理・コルボスコピー会誌 1996; 14: 158-69.

3) 木村英三, 小林重光, 安田 允, 田中忠夫. E テスト「TOSOH」II (CA125) 試薬の基礎的・臨床的検討—CA125II および CA130 との同時測定における比較検討—. 医と薬学 1996; 36: 503-9.

4) 木村英三, 新美茂樹, 渡辺明彦, 秋山 稔, 田中忠夫. CDDP を含む癌化学療法施行時の悪心・嘔吐に対する塩酸 Azasetron 持続点滴法の検討. 癌と治療 1996; 23: 477-81.

5) 磯西成治, 寺島芳輝. 卵巣癌における Dose intensity に関する研究. Oncology & Chemotherapy 1996; 12: 81-5.

6) Isonishi S, Shiotsuka S, Ochiai K, Yasuda Y, Terashima Y. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) enhances cisplatin Cytotoxicity to ovarian carcinoma xenografts. Oncol Rep 1996; 3: 104-53.

7) Rusin MR, Okamoto A, Chorazy M, Czyzewski K, Harasim J, Spllare W, et al. Intragenic muta-

tions of the p16INK4, p15INK4B, and the p18 genes in primary non-small cell lung cancers. *Int J Cancer* 1996; 65: 734-9.

- 8) Spillare EA, Okamoto A, Hagiwara K, Demetrick DJ, Serrano M, Hannon GJ, et al. Suppression of growth *in vitro* and tumorigenicity *in vivo* of human carcinoma cell lines by transfected p16INK4. *Mol Carcinog* 1996; 1: 2-11.
- 9) Gemma A, Takenoshita S, Hagiwara K, Okamoto A, Spillare EA, McMemamin MG, et al. Molecular analysis of the cyclin dependent kinase inhibitor genes p15INK4b/MTS2, 16INK4/MTS1, p18 and p19 in human cancer cell lines. *Int J Cancer* 1996; 68: 605-11.
- 10) Liyi P, Sasaki H, Liu CQ, Akiyama M, Watanabe A, Niimi S, Tanaka T. Management of ovarian dermoid cysts by laparoscopy compared with laparotomy. *Diagn Ther Endosc* 1996; 3: 19-27.
- 11) 秋山 稔, 木村英三, 落合和徳, 田中忠夫. 初回手術が試験開腹に終わった卵巣癌に対する化学療法と second reductive surgery の意義. *Oncology & Chemotherapy* 1996; 12: 158-63.
- 12) 小林重光, 村江正始, 木村英三, 安田 允. AIA-CA125 測定試薬婦人科領域における臨床的有用性—CA125II 及び CA130 との同時測定における比較検討—. *腫瘍マーカー研究会誌* 1996; 11: 43-6.
- 13) 市毛敬子, 伊藤良弥, 山村彰彦, 渡辺明彦, 田中忠夫. 子宮頸部ヒトパピローマウイルス感染と頸部病変の進行に関する検討. *産婦の実際* 1996; 45: 341-8.
- 14) 市毛敬子, 伊藤良弥, 渡辺明彦, 田中忠夫. 多摩がん検診センターにおける 5 年間の子宮癌検診成績の検討. *産婦の実際* 1996; 45: 1219-27.

4. 生殖生理学

- 1) Nakano M, Watanabe M, Ochiai K, et al. GTP γ S induced contraction in staphylococcus aureus α -toxin uterine smooth muscle from pregnant rats. *Jikeikai Med J* 1996; 43: 161-9.

5. 更年期医学

- 1) Minaguchi H, Uemura T, Ochiai K, et al. Effect of estriol on bone loss in post menopausal Japanese women: A multicenter prospective open study. *J Obst Gynecol Res* 1996; 22: 259-63.

II. 総 説

- 1) 田中忠夫, 秋山芳晃, 山田恭輔. 習慣性流産をとめる一免疫療法の有用性—. *臨婦産* 1996; 50: 678-81.
- 2) 田中忠夫, 秋山芳晃. 妊娠は自己免疫疾患にどう影響するか. *臨婦産科* 1996; 50: 766-70.
- 3) 田中忠夫, 秋山芳晃, 山田恭輔. 習慣流産と自己免

疫異常. *産婦の実際* 1996; 45: 1405-10.

- 4) 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: 172-8.
- 5) 磯西成治, 寺島芳輝. 婦人科悪性腫瘍における Methotrexate. *癌と化療* 1996; 23: 1896-900.
- 6) 落合和徳, 篠崎英雄. 卵巣癌のステーjing マニュアル. *産婦治療* 1997; 74: 176-80.
- 7) 岡本愛光, 田中忠夫. p16/INK4/VDKN2/MTS1 および INK4 ファミリーの分子構造, 機能と遺伝子異常による発癌. *日臨* 1996; 54: 1037-42.
- 8) 佐々木寛, 岡本愛光. 卵巣癌の発癌機構と癌関連遺伝子. *Oncology & Chemotherapy* 1996; 12: 237-45.
- 9) 落合和彦. 妊婦スポーツの現状と問題点. *Health Network* 1996; 2: 14-7.
- 10) 落合和彦. スポーツとメディカルチェック. *産と婦* 1996; 63: 467-74.

III. 学会発表

- 1) 田中忠夫. 習慣性流産の免疫学的治療. 船橋地区産婦人科医会. 千葉. 1月.
- 2) 田中忠夫. これからの出生前診断への取り組み. 東京産婦人科医会第1回新年フォーラム. 東京. 1月.
- 3) 田中忠夫. 習慣流産に対する免疫療法の有用性. 品川地区産婦人科臨床研究会 (第18回). 東京. 3月.
- 4) 田中忠夫. 習慣流産に対する免疫療法は有用か?. 港区産婦人科医会総会. 東京. 5月.
- 5) 田中忠夫. 抗リン脂質抗体と習慣流産. 国際治療談話会例会 (326回). 東京. 9月.
- 6) 田中忠夫. 習慣流産をとめる一免疫療法は有用か—. 呉産婦人科医会学術講演会. 広島. 11月.
- 7) Isonishi S, Shinotsuka S, Kimura E, Sasaki H, Yasuda M, Ochiai K, Terashima Y, Tanaka T. Schedule-dependent antitumor effect of cisplatin (DDP) on human ovarian carcinoma *in vitro* and *in vivo*. Thirtysecond Annual Meeting of Am Soc of Clin Oncol. Philadelphia. May.
- 8) 岡本愛光, 高野浩邦, 木村英三, Harris CC, 田中忠夫. (シンポジウム) 卵巣癌における p16 INK4 および INK4 ファミリーの遺伝子変化. 第7回産婦人科遺伝子診断研究会. 東京. 2月.
- 9) Okamoto A, Isonishi S, Kitahara Y, Seo H, Nishii H, Tanaka T, Ochiai K. Clinical studies on Podophyllin and Vidarabine treatments for Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) infected Human Papilloma Virus (HPV). Ninth world Congress Cervical Pathology and Colposcopy. Sydney. May.
- 10) 佐々木寛. (シンポジウム) 卵巣癌の組織学的分化

- 度と治療の諸問題とくに分化度とリンパ節転移について、第25回日本婦人科病理コルポスコピー学会、札幌、7月。
- 11) 落合和徳。(教育セミナー)リンパ節転移の程度と予後—婦人科の立場より。第34回日本癌治療学会総会。東京、10月。
 - 12) 落合和徳。(シンポジウム)婦人科癌 State of the Art 1996—適正な informed consent がなされるために—第34回日本癌治療学会総会。東京、11月。
 - 13) Ochiai K. (Symposium) Prognostic significance of oncogene and suppressor oncogene expression in ovarian cancer. 4th Symposium of the Japanese German Society of Gynecology and Obstetrics. Dresden Germany. Oct.
 - 14) Isonishi S, Shinotsuka S. et al. Schedule-dependent antitumor effect of cisplatin (DDP) on human ovarian carcinoma *in vitro* and *in vivo* 15th annual meeting of Am. Sci. Clin. Oncol. Philadelphia.
 - 15) Kimura E, Murae M, Kobayashi S, Aoki M, Isonishi S, Yasuda M, Tanaka T. Clinical evaluation of computer aided multivariate pattern analysis system II (CAMPAS OV II) for discriminating malignant form benign ovarian masses (BOM) Proceedings of ASCO Vol. 15 March. 32th annual meeting Philadelphia, May of ASCO
 - 16) 小林重光, 中條 潤, 木村英三, 安田 允, 田中忠夫. LCAP (Lung Cancer Associated Protein) の産婦人科領域における臨床的有用性の検討。第1回日本産婦人科腫瘍マーカー・遺伝子診断学会。東京。2月。
 - 17) 木村英三, 小林重光, 中林 豊, 安田 允, 田中忠夫. 臨床応用後における Computer Aided multivariate analysis system (CAMPAS) OVII の有用性に関する検討。第1回日本産婦人科腫瘍マーカー・遺伝子診断学会。東京。2月。
 - 18) 木村英三, 落合和徳, 寺島芳輝. 婦人科悪性腫瘍症例の貯血式自己血輸血におけるエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) の有用性。第10回日本自己血輸血学会。神戸。2月。
 - 19) 落合和彦, 大浦訓章, 中野 真, 田中忠夫。(シンポジウム)胎児環境と子宮収縮「薬物収縮連関」。第37回日本平滑筋学会。奈良。8月。
 - 20) Watnabe A, Ochiai K, Sasaki H, Tanaka T. The correlation between operating time and accumulated date in laparoscopic surgery for women with adnexal lesions. AAGL 25th Annual Meeting. Chicago. Sept.

IV. 著 書

- 1) 落合和徳. 卵巣腫瘍. 有吉 寛, 西條長宏, 佐々木

- 康綱, 福岡正博, 渡辺 享編. 臨床腫瘍学: 東京: 癌と化学療法社, 1996: 839-56.
- 2) 桑原慶紀(順天堂大), 藤井信吾(信州), 落合和徳. 産婦人科手術シリーズ I. 東京: 診断と治療社, 1996:
 - 3) 木村英三. 上皮性卵巣癌に対する術後 first line chemotherapy の変遷—エンドキサン・カルボプラチン (JC) 療法の有用性の検討—. 東京: 産婦人科の実験. 1997; 46: 413-6.
 - 4) 磯西成治. 卵巣の正常組織像と生理的变化. 図説産婦人科 VIEW. 腫瘍編. 東京: メジカルビュー社. 1996.
 - 5) 落合和彦. スポーツにおける初経の遅れ, スポーツにおける無月経. 越野立夫他編. 女性のスポーツ医学: 東京: 南江堂. 1996: 49-63.

V. その他

- 1) 磯西成治. 卵巣癌細胞内プロテインキナーゼ C 活性化による薬剤耐性の克服. 平成7年度科学研究費助成金研究成果報告書. 1996.
- 2) 落合和彦, 大浦訓章. 尿路小損傷時の処置. 産婦人科手術. 1996; 7: 142-4.
- 3) 江崎 敬, 高梨裕子, 高山慶一郎, 渡辺直生, 岸野喜保, 恩田威一ほか. 子宮体部穿孔を伴った大腸憩室症の一例. 日産婦東京地方会誌. 1996; 45: 153-5.
- 4) 斎藤絵美, 長尾 充, 渡辺直生, 岸野喜保, 恩田威一, 福島和夫ほか. CA125 異常高値で卵巣癌が疑われた Meigs 症候群の一例. 日産婦東京地方会誌. 1996; 45: 403-6.
- 5) 木村英三, 田中忠夫. 制吐剤 5HT3 receptor antagonist の投与方法の工夫—持続点滴投与方法—. 婦人科がん化学療法共同研究会化療ニュース. 1996; 5.

泌尿器科学講座

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	前立腺癌，腫瘍生化学
講師：岸本 幸一	尿路感染，老人泌尿器学
講師：清田 浩	膀胱癌，尿路感染
講師：後藤 博一	尿路結石，尿路感染
講師：飯塚 典男	膀胱腫瘍，腎細胞癌
講師：吉越富久夫	核医学診断，内視鏡手術
講師：黒田 淳	精巣腫瘍，癌化学療法
講師：古田 希	副腎腫瘍，尿路結石

研究概要

I. 尿路結石の治療に関する研究

今年度も引き続き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。

II. 尿路，性器腫瘍に関する研究

1. 尿路上皮腫瘍の基礎的，臨床的検討

1) 基礎的検討

(1) CDDP 耐性遺伝子の発現に関して他施設との共同研究を行い，膀胱癌の手術検体における CDDP 耐性遺伝子の発現を RT-PCR にて確認した。

(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 cell cycle protein (cyclinD1, E) の有用性を検討している。

2) 臨床的検討

G3 成分を含む表在性膀胱癌の術後再発予防として BCG 膀胱内注入療法が行われているが，症例に応じた適正な注入回数を決定する prospective study が進行中である。

2. 前立腺腫瘍の基礎的，臨床的検討

1) 基礎的検討

(1) 局所前立腺癌の前立腺全摘術後生物化学的再発に関する因子の多変量解析を行い，精囊浸潤と所属リンパ節転移率が予後不良であることが判明した。

(2) 再燃性前立腺癌に対して，エトポシドとエストラムスチンによる内分泌化学療法の prospective study が進行中である。

(3) 前立腺癌診断において，遊離型 PSA/全 PSA が，早期前立腺癌に有用であった。

2) 臨床的検討

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清 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) 基礎的検討

(1) マウス自然発生腎細胞癌 (RC-2) を用いた実験で，マウス IL-12 の抗腫瘍効果に，内因性 IFN- γ が強く関連する結果を得た。加えて，IL-12 plus IL-2 の併用により相乗的抗腫瘍効果が得られる結果を得た。

(2) 腎細胞癌に用いられている grade2 症例の原発巣細胞を用い flow cytometry 法による ploidy pattern と臨床経過を照らし合わせ，grade2 に subgroup が存在するか否かを検討中である。

2) 臨床的検討

(1) IFN- α 奏効症例，未治療腎細胞癌症例，健常日本人の HLA phenotype typing を行い，B35, Bw48, DR9 の 3 抗原が IFN- α 投与により優れた抗腫瘍効果と関連性する HLA であることが判明した。

(2) 腎細胞癌患者の第 6 染色体短腕上に存在する HLA class 抗原近傍の TNF- α/β gene polymorphism と生物学的特性を検討し，TNF- α には一定の傾向はないが TNF- β 1/1 homozygote 症例は他の allele を発現していた症例に比較して有意に生存率良好であった。

4. 精巣腫瘍の基礎的，臨床的検討

1) 基礎的研究

胎児性癌と精上皮腫を対象に image cytometry を用いて核 DNA ploidy pattern を測定した結果，両者共に 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。moderate disease 群迄では従来の PEB 療法で 80% 以上の治療が期待できるが，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等の点の検討も含め高容量化学療法について検討を行い，bone marrow support についても検討を開始した。

5. 副腎腫瘍の基礎的，臨床的検討

1) 基礎的検討

(1) 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 (Pre-Cushing 症候群) の解明にあたり腫瘍組織内ステロイド分析を検討している。

(2) 副腎褐色細胞腫を細胞培養し神経成長因子 (NGF) あるいは副腎皮質ステロイドホルモン (デキサメサゾン) を添加した。ヒト褐色細胞腫の培養細胞は NGF により神経様突起は、明らかに伸展し、デキサメサゾンにより突起は抑制される傾向がみられた。副腎皮質ホルモンにより、副腎髄質細胞は形態的に変化している可能性が示唆された。

2) 臨床的検討

偶発腫瘍の手術適応は内分泌活性腫瘍、悪性腫瘍であるため、術前診断の向上を目的に、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。

III. 尿路・性器の画像診断に関する研究

1. RI イメージング

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黄色ブドウ球菌の各種薬剤感受性を測定し、耐性菌の mecA 遺伝子の保有状況、TSST-1 産生能について検討した。また、MRSA を主な対象とした院内感染対策上の問題点についても検討した。

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いて行っているが、今年度はニューキノロン薬の fleroxacin, levofloxacin を中心に検討した。

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、陰嚢部血流シンチグラムと陰嚢鼠径部の MRI 診断の有用性を比較検討し、MRI が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。治療面では腹腔鏡下高位結紮術を積極的に行っている。

2. 男子不妊症の薬物療法

男子不妊の薬物療法は体外受精をはじめとする assisted reproduction の導入普及により、大きな分岐点にさしかかっている。従って、薬物療法の適応と限界を冷静に見つめ直す必要があり、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

1. 臨床研究

1) 間歇自己導尿法のカテーテルの保存液に関して最適な性状および交換時期について検討し、0.05% オスバン液と滅菌グリセリン液の 1 対 1 液を、5 日から 7 日毎に交換することが最適と判明した。

2) 男性不妊症患者に対し、人工採精および人工受精を行っているが、これらのうち外傷性脊損などを除外した射精障害患者 3 例で妊娠および出産に成功した。

3) 新しい排尿障害の検査方法として、24 時間膀胱内圧測定装置を開発し、有効な排尿管理、薬物の選択が可能となった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 畑 雄一, 大石幸彦. MRI の現状と今後の展望. 腎と透析 1996; 40: 435-8.
- 2) 大石幸彦. 臨床の場に役立つ一排尿障害鑑別法診断法「前立腺肥大症 VS 前立腺癌」. 日経メディカル 1996; 66-7.
- 3) 大石幸彦. 貴方も名医一膀胱破裂. Clinic Magazine 1996; 297: 82-3.
- 4) 小野寺昭一. STD をめぐる心身医学的問題. 日医新報 1996; 3777: 107.
- 5) 小野寺昭一. ニューキノロン薬剤耐性リン菌. 臨検 1996; 40: 720-2.
- 6) Yonehara M, Takahata M, Igarasi H, Kawahara M, Onodera S. DNA gyrase ggrA mutation in quinolone resistant clinical isolates of staphylococcus. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:

- 1065-6.
- 7) 熊沢浄一, 町田豊平, 小野寺昭一. 複雑性尿路感染症に対する Pazufloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験. 西日泌 1996; 58: 1134-48.
 - 8) 田中正利, 町田豊平, 小野寺昭一, 清田 浩, 後藤博一, 岡崎武二郎. 性感染症としての男子尿道炎における Azithromycin の基礎的, 臨床的検討. 日性感染症誌 1996; 17: 76-91.
 - 9) 高坂 哲, 鈴木康之, 中条 洋, 吉野恭正, 大石幸彦. 脳血管障害者における排尿障害. 老人泌尿器科 1996; 9: 91-2.
 - 10) 吉田正林. 前立腺疾患 96 自動前立腺マッサージ装置の開発と臨床応用. 臨泌 1996; 50(4): 276-8.
 - 11) 仲田浄治郎, 川原 元, 小野寺昭一, 大石幸彦. 親水性銀コーティングフォーリーカテーテル (ルブリキヤス) の使用経験. 1996; 42: 433-8.
 - 12) 仲田浄治郎, 大石幸彦, 小野寺昭一, 近藤 泉, 古田 希, 川原 元ほか. β -ラクタム系抗生物質における腎皮質糖新生能への影響—マイクロゾーム-G6P の測定. 慈恵医大誌 1996; 11: 475-81.
 - 13) 大西哲朗, 大石幸彦, 飯塚典男, 鈴木康之, 波多野孝, 冨田雅之ほか. 腫瘍経が小さい腎細胞癌の臨床的特徴. 日泌会誌 1996; 87: 660-6.
 - 14) 大西哲郎. 腎細胞癌の再発に関する臨床病理学的検討. 腎泌予防医誌 1996; 14: 14-7.
 - 15) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, 鈴木康之, 藍沢茂雄, 鈴木正章ほか. Chromophobe cell renal carcinoma の臨床病理学的検討. 日泌会誌 1996; 87: 1167-74.
 - 16) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, 白川 浩, 鈴木康之, 早乙女秀雄ほか. マウス自然発生腎細胞癌に対する Interlekin-12 の抗腫瘍効果. 日泌会誌 1996; 87: 1175-82.
 - 17) Onishi T, Oishi Y, Iizuka N, Imagawa K. Phenotype frequency of human leukocyte antigens in Japanese patients with renal cell carcinoma who responded to Interferon- α treatment. Int J Urol 1996; 3: 435-40.
 - 18) 山崎春城, 鈴木康之, 遠藤勝久, 斑目 旬, 加藤伸樹, 大石幸彦ほか. 泌尿器科診療での前立腺癌スクリーニング—年齢別血清 PSA 基準値の臨床的設定. 日泌会誌 1996; 87: 702-9.
 - 19) 池本 庸. 男子不妊の薬物療法. 産婦治療 1996; 72: 961-6.
 - 20) 池本 庸. 男子不妊に対する薬物療法. 産婦の世界 1996; 48: 173-7.
 - 21) 鈴木康之, 大石幸彦, 山崎春城, 杉山 健, 吉野恭正, 大西哲郎, 高坂 哲ほか. 子宮脱を合併する膀胱瘤に対する根治的術式の成績. 臨泌 1996; 50(10): 751-5.
 - 22) 五十嵐宏, 大石幸彦, 小野寺昭一, 大西哲郎, 山崎春城, 田代和也ほか. 腎盂尿管癌における尿細胞診の臨床的検討. 泌紀 1996; 42: 493-6.
 - 23) 和田哲郎, 小野寺昭一, 田代和也, 飯塚典男, 浅野晃司, 大石幸彦ほか. 高齢者の再燃性前立腺癌にたいする Etoposide の単独治療の検討. 癌と化療 1996; 23: 1851-4.
 - 24) 後藤博一, 大石幸彦, 小野寺昭一, 清田 浩. NM394 の尿中抗菌力, 白血球殺菌能に及ぼす影響. 日化療会誌 1996; 44(増刊1): 387-92.
- ## II. 総説
- 1) 小野寺昭一. 特異性前立腺炎 (クラミジア) の治療法. 臨泌 1996; 50: 238-41.
 - 2) 小野寺昭一. STD の予防. 臨泌 1996; 50: 561-6.
 - 3) 高坂 哲. 排尿障害の評価. 総合リハ 1996; 24: 1143-9.
 - 4) 大西哲郎. 腎細胞癌の集学的治療 (特集 泌尿器科における癌ケア). Urol Nurs 1996; 5: 16-21.
 - 5) 山崎春城. 前立腺疾患 96 前立腺肥大症 前立腺超音波検査. 臨泌 1996; 50: 58-61.
- ## III. 学会発表
- 1) 小野寺昭一 (シンポジウム), 大石幸彦, 中山和彦. STD をめぐる心身医学的問題. 第 37 回日本心身医学会総会. 京都. 6月.
 - 2) 大西哲郎 (シンポジウム). 腎細胞癌と HLA 抗原. 第 61 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京. 9月.
 - 3) Onishi T (シンポジウム). Aizawa S, Oishi Y, Iizuka N, Suzuki H, Hosobe T, Nakazyou H. Clinicopathological study on chromophobe cell renal carcinoma. 3rd Internet World Congress on Biomedical Science. Tokyo. Sept.
 - 4) 長谷川倫男 (シンポジウム). 画像診断を中心とする癌の存在・拡がり・性状診断. 泌尿器科領域 1, 腎癌. 第 84 回日本泌尿器科学会総会. 岡山. 4月.
 - 5) 木戸 晃 (特別講演). ストーマケアで学ぶこと. 第 13 回日本泌尿器科学会埼玉地方会. 大宮. 6月.
 - 6) Nakada J, Furuta N, Kawahara M, Oishi Y, Endou H (シンポジウム). Renal ammoniogenesis and gluconeogenesis in man. 96 年度欧州毒化学会議サテライトシンポジウム. アリカンテ. 9月.
 - 7) 和田鉄郎 (教育講演). 前立腺癌ラテント癌の組織画像解析. 第 61 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京. 9月.
 - 8) 小野寺昭一, 大西哲郎, 岸本幸一, 後藤博一, 五十嵐宏, 大石幸彦ほか. 抗菌薬の膀胱組織濃度の検討. 第 61 回日本泌尿器科学会東部総会. 東京. 9月.

- 9) 田代和也, 大石幸彦, 上田正山, 小野寺昭一, 菱沼秀雄, 赤坂雄一郎ほか. 尿路変更患者のアンケートからみた告知と QOL—回腸導管およびカテーテル尿管皮膚腎ろう術患者で—。第 84 回日本泌尿器科学会総会, 岡山, 4 月。
- 10) 大西哲郎, 藍沢茂雄, 大石幸彦, 赤坂雄一郎, 山崎春城, 飯塚典男ほか. Chromophobe 型腎細胞癌の臨床病学的特徴。第 84 回日本泌尿器科学会総会, 岡山, 4 月。
- 11) 山崎春城, 吉越富久雄, 遠藤勝久, 小針俊彦, 川島淳, 大石幸彦. 局所前立腺癌の治療: 根治的前立腺全摘除術と術後補助内分泌療法—生物化学的再発から見た再発危険因子—。第 84 回日本泌尿器科学会総会, 岡山, 4 月。
- 12) 高坂 哲, 吉野恭正, 鈴木康之, 中條 洋. 排尿障害患者における間欠バルンカテーテル法。日本神経因性膀胱学会。京都, 9 月。
- 13) 池本 庸, 中條 洋, 金子 立, 岩永伸也, 大石幸彦. 不妊症患者精索静脈瘤の診断法の検討。一核磁気共鳴画像診断 (MRI) とアイソトープ (RI) 診断との比較。第 15 回アンドロロジー学会。倉敷, 7 月。
- 14) 清田 浩, 上田正山, 三木健太, 武内宏之. マインツ・ポウチ II 術後の直腸内圧の検討。第 84 回日本泌尿器科学会総会。岡山, 4 月。
- 15) 清田 浩, 上田正山, 三木健太, 大石幸彦, 小野寺昭一, 後藤博一ほか. 臨床分離黄色ブドウ球菌の TSST-1 産生能。第 44 回日本化学療法学会総会。鹿児島, 6 月。
- 16) 古田 希, 小野寺昭一, 岸本幸一, 後藤博一, 五十嵐宏, 浅野晃司ほか. 褐色細胞腫 44 例の臨床的検討。第 84 回日本泌尿器科学会総会。岡山, 4 月。
- 17) 五十嵐宏, 小野寺昭一, 大西哲郎, 山崎春城, 岸本幸一, 大石幸彦ほか. 腎盂尿管癌病期 T2, T3 の臨床的検討。第 61 回日本泌尿器科学会東部総会。東京, 9 月。
- 18) 三木健太, 清田 浩, 上田正山, 吉越富久雄, 和田鉄郎, 田代和也ほか. 直腸内サーフェスコイルを用いた前立腺疾患のダイナミック MRI 画像の検討。第 84 回日本泌尿器科学会総会。岡山, 4 月。
- 19) 築田周一, 白川 浩, 黒田 淳, 赤坂雄一郎, 大石幸彦, 藍沢茂雄ほか. イメージサイトメトリーを用いた精巣胎児性癌の DNA ploidy に関する検討。第 113 回成医会総会。東京, 10 月。
- 20) 岸本幸一, 小野寺昭一, 清田 浩, 古田 希, 五十嵐宏, 大石幸彦ほか. 左腎摘出における網嚢腔よりの到達法。第 61 回日本泌尿器科学会東部総会。東京, 9 月。

IV. 著 書

- 1) 大石幸彦. 骨盤部 X 線 CT, MRI の読み方. 泌尿器科診療 Q and A, 追録第 16 号. 東京: 六法出版, 1996: 437, 2-437, 5.
- 2) 小野寺昭一. 尿路カテーテル感染防止. 小林寛伊編集. 感染制御学. 東京: へるす出版, 1996: 308-16.

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
助教授：常岡 寛	白内障，緑内障，眼病理
講師：谷内 修	硝子体，網膜剝離，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：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. 後天色覚異常を呈する網脈絡変性疾患の色の見え方の特徴を明らかにするため，色名呼称検査を施行し，視力，視野ならびに色相配列検査の結果との関連につき検討した。

2. 網脈絡変性疾患の各錐体系反応の障害特性を検索するため，高輝度白色背景野，430 nm と 700 nm の単色光背景野における分光感度測定を施行し，青錐体系反応が障害されやすいことを確認した。

3. 正常色覚の男性 75 名に対してアノマロスコープを施行し，そのレーリー均等と赤錐色素の関係につき検討した。

4. 動的量的視野における客観的判定法について検討した。まず，視野の面積を立体角単位，周囲長を角度単位で表示し，各年代のイソプターごとの正常値を算出した。同値より形状係数，面積比率，形状比率を求め，視野の歪みを数値化した。以上の試みは動的量的視野の正常と異常の判別や経過観察に有用であると思われた。

II. 電気生理部門

1. ロドプシン遺伝子をノックアウトしたマウス（ロドプシンノックアウトマウス）の ERG と病理組織学的な検索を行い，ロドプシンノックアウトマウスではロドプシンが欠如し，ERG は錐体機能のみが得られることがわかり，ロドプシンノックアウトマウスは網膜の情報伝達の解明に役立つモデルであることを検討した。ロドプシンノックアウトマウスから得られた ERG の特性から，マウス錐体細胞の分光感度，絶対閾値，そして背景光に対する閾値の変化などを研究した。さらに，正常マウス ERG との比較から杆体細胞の生理学的特徴を考察した。

2. 昨年度に引き続き，黄斑円孔，黄斑前膜症例の硝子体手術前後で multi-focal-ERG を施行し，より長期にわたる経過を比較検討した。症例の中には術後視力の改善にも関わらず，応答密度の低下を認められるものもあり，術後の網膜機能を視力のみではなく，これらの電気生理学的検査も含め，他覚的に評価する必要があると思われた。

III. 眼球運動部門

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. 耳側強角膜一面切開という，白内障手術の新しい切開法を考案し，従来より用いられている強角膜トンネル切開および耳側角膜切開と比較検討した。その結果，この切開法は強角膜トンネル切開よりも作成手技が簡便であり，術中操作も容易になることが分かった。また，耳側角膜切開に比べて症例の適応が広く，術後の結果もより良好であり，初心者にとっても熟練者にとっても有用な切開法であることが確認された。

2. 超音波白内障手術の術中操作によって生じる角膜内皮障害について，詳細に検討を加えた。水晶体の核が硬い症例や超音波時間が長い症例では，術後角膜内皮細胞の減少率が高かったが，核が柔らかく手術時間も短い症例の 5% に高度な角膜内皮細胞減少率が認められた。角膜内皮細胞減少の原因の一つとして，手術操作による侵襲だけではなく，患者自身の角膜内皮細胞の脆弱性が考えられた。

V. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 脈絡膜悪性黒色腫に対するいくつかの眼球保存療法が近年開発されているが，いずれも問題点を含んでいる。我々は炭酸ガスレーザーとホルミウム YAG レーザーの持つ蒸散作用に注目し，これらのレーザーを眼内レーザー用に改良し，硝子体手術と組み合わせて眼球保存療法を考案した。本年度は，脈絡膜悪性黒色腫の動物実験モデル（Greene

melanoma)を使用して、本治療法の有効性と臨床応用の可能性を報告した。

2. ultrasound biomicroscopy は最近眼科用に改良された新しい機器で、本装置によって虹彩裏面ならびに毛様体部腫瘍の診断が可能となった。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この機器の有用性を証明した。

3. 当科における眼窩腫瘍の発生頻度と眼窩腫瘍の病理診断における問題点について論説した。また、海綿静脈洞部腫瘍の病理組織学的ならびに臨床上の特徴を眼窩腫瘍と対比させて概説した。

4. 神経線維腫症の眼合併症、特に網膜・視神経・眼窩内病変の実態調査を実施した。虹彩小結節、視神経乳頭周囲網膜色素上皮異常、脈絡膜神経線維腫、視神経乳頭部視神経膠腫、眼窩腫瘍などが特徴的な合併症であった。

5. 原発性眼窩骨腫などの稀な眼部腫瘍の病理組織学的所見について報告した。

VI. 生化学部門

1. NGF や BDNF などの神経栄養因子は神経細胞の生存、分化に関わっており中枢神経系の発達段階や修復過程に影響を及ぼしている。また網膜内でも神経栄養因子が網膜グリア細胞で産生され、神経細胞に作用している可能性がある。網膜グリア細胞が神経栄養因子を産生していることを確認する目的で、培養 網膜グリア細胞での NGF と BDNF の遺伝子の発現を調べた。ラット培養グリア細胞をインターロイキン 1 や FGF 等のサイトカインで刺激すると NGF と BDNF の mRNA の発現が増強されることが確認された。このことよりグリア細胞が神経栄養因子を産生する可能性があることがわかり、神経細胞と神経栄養因子を介して関わり合っていることが推察された。

2. 昨年に引き続き、先天性覚異常の分子生物学的検索を主要なテーマとして研究している。一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違が存在することが証明された。通常、正常者における3種類の錐体色素のうち赤錐体色素を誘導する赤錐体色素と緑錐体色素を誘導する緑錐体色素のゲノム中の比率については1対1から1対7までのバラエティが存在することが知られているが、これは欧米人における統計であることから、われわれは日本人における赤遺伝子と緑遺伝子の比率を求めるため、50人の正常男子につき心理物理学的検査と遺伝子

検索を施行している。この結果から赤緑遺伝子の比率、赤遺伝子の多型性のパターン、さらにこの遺伝子上の多型性の種類と表現型である心理物理学的検査結果との関連について研究している。

VII. 糖尿病、網膜硝子体部門

1. 未治療で受診した糖尿病網膜症患者の網膜症病期について検討した結果、網膜前増殖期または増殖期がほとんどであり、光凝固術にて、網膜症の鎮静化を得た。また、黄斑症に対し局所黄斑凝固を比較的早期より積極的に施行した結果、黄斑浮腫の軽減化と良好な視力保持が得られた。同時に従来より早く網膜機能の良い時期に硝子体手術を施行した結果、その術後経過は良好であった。

2. 特発性黄斑円孔に対する硝子体手術成績の検討を行った。円孔付近の処置を積極的に行い、併せて長期滞留型のガスを使用することで円孔の閉鎖率の向上が得られた。円孔が再発した例では円孔底へのアルゴンレーザー光凝固を施行し、その予後に対して検討中である。また、裂孔原性網膜剥離の手術治療法に改良を加え、その手術成績の検討を行った。特に、上方の弁状裂孔による胞状網膜剥離に気体(空気)注入を併用したバックリング手術を行い、良好な復位成績が得られた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 常岡 寛. 術中合併症とその対策—核落下を中心に. 眼科手術 1997; 10: 165-71.
- 2) 常岡 寛, 北原健二, 中村友昭, 市川一夫. 3ピース型 UV 吸収着色眼内レンズ (NV3) の治験成績. 眼科臨床医報 1996; 90: 1012-7.
- 3) 常岡 寛, 高橋洋子. 耳側輪部強角膜 1 面切開白内障手術. 日本眼内レンズ屈折手術学会誌 (IOL & RS) 1997; 11: 37-42.
- 4) 高橋洋子, 常岡 寛. 3.0 mm 角膜 1 面切開自己閉鎖白内障手術の術後成績. 日本眼内レンズ屈折手術学会誌 (IOL & RS) 1996; 10: 124-8.
- 5) Sano Y, Ito Y, Tsuneoka H, Ohki K, Sakabe I, Kitahara K. Changes in descemet membrane and endothelium after corneal epithelium abrasion alone and with photorefractive keratectomy in rabbits. Arch Ophthalmol 1996; 114: 1105-8.
- 6) 高橋洋子, 三戸岡克也, 常岡 寛. 眼軸長・角膜厚測定装置 AL-1000 の使用経験. 日本眼内レンズ屈折手術学会誌 (IOL & RS) 1996; 10: 281-4.
- 7) 高橋洋子, 常岡 寛. 超音波白内障術後に高度な角膜内皮細胞減少率を示した症例の検討. 眼科手術

1997; 10: 75-8.

- 8) 高橋洋子, 佐野雄太, 大木孝太郎. ヒト角膜厚の乾燥による変化の検討. 眼科 1997; 39: 281-4.
- 9) 小田容子, 高橋現一郎, 北原健二. ウノプロストン追加による眼圧下降効果. 臨眼 1997; 91: 411-3.
- 10) Yamaguchi T, Deeb SS, Motulsky AG. Levels of expression of the red, green and green-red hybrid genes in the human retina. Color Vision Deficiencies 1997; 13: 21-31.
- 11) 神前賢一, 北野滋彦, 田中義和, 茂木 豊, 加藤 聡, 大西知子ほか. 糖尿病黄斑浮腫に対する光凝固の長期経過, 凝固斑拡大の視力予後に及ぼす影響. 日眼紀 1996; 47: 283-8.
- 12) 神前賢一, 加藤 聡, 田中義和, 茂木 豊, 大西智子, 船津英陽ほか. 増殖糖尿病網膜症の視力良好例に対する硝子体手術の術後成績. 日眼紀 1997; 48: 153-6.

II. 総 説

- 1) 北原健二. 色覚異常—心理物理学と分子生物学的所見. 東京医師会誌 1996; 48: 1455-58.
- 2) 高橋洋子. 白内障手術後の角膜内皮細胞. 眼科 1997; 8: 907-14.
- 3) 敷島敬悟. 眼窩腫瘍の病理診断. 眼科 1996; 38: 807-15.
- 4) 敷島敬悟. 海綿静脈洞部腫瘍—眼窩腫瘍との比較一. 神経眼科 1996; 13: 387-91.

III. 学会発表

- 1) 常岡 寛, 高橋洋子. 耳側強角膜一面切開自己閉鎖創白内障手術. 第 11 回日本眼内レンズ屈折手術学会. 名古屋. 4 月.
- 2) 高橋洋子, 常岡 寛. 耳側強角膜一面切開による自己閉鎖創白内障手術の術後成績. 第 11 回日本眼内レンズ屈折手術学会. 名古屋. 4 月.
- 3) 常岡 寛, 高橋洋子. 耳側輪部強角膜一面切開自己閉鎖創白内障手術. 第 50 回日本臨床眼科学会. 京都. 10 月.
- 4) 常岡 寛. (シンポジウム) 白内障及び眼内レンズ挿入術中合併症とその対処法—麻酔法選択が不適切であったための合併症一. 第 20 回日本眼科手術学会. 横浜. 1 月.
- 5) 常岡 寛, 高橋洋子, 大木孝太郎, 北原健二. 超音波白内障手術の段階的教育法. 第 20 回日本眼科手術学会. 横浜. 1 月.
- 6) 高橋洋子, 佐野雄太, 大木孝太郎. 乾燥によるヒト角膜厚の変化. 第 20 回日本眼科手術学会. 横浜. 1 月.
- 7) 敷島敬悟, 金子明博, 北原健二, 小林 豊, 三枝圭, 林 敏信ほか. 眼内レーザー蒸散作用による実験的脈

絡膜悪性黒色腫の治療効果. 第 100 回日本眼科学会総会. 京都. 5 月.

- 8) 敷島敬悟, 北原健二. 神経線維腫症における眼合併症の実態調査. 第 50 回日本臨床眼科学会総会. 京都. 10 月.
- 9) 敷島敬悟, 河合一重, 北原健二. 慈恵医大における眼窩腫瘍 65 例の病理組織学的検討. 第 34 回日本神経眼科学会総会. 東京. 11 月.
- 10) Yoshitoshi T, Kawagoe M, Sakai T and Mizobuti T. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and major histocompatibility antigen on cultured retinal glial cells. International Congress of Eye Research. Yokohama. Oct.
- 11) 神前賢一, 渡辺 朗, 中野 匡, 野地 潤, 北原健二. multi-focal ERG による硝子体手術後の網膜機能の評価. 第 50 回日本臨床眼科学会. 京都. 10 月.
- 12) Gunji H, Yamamoto M, Sakamoto H and Kitahara K. The genetical characteristics of pigment-farbenanomalie. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. Florida. May.
- 13) Yamaguchi T, Motulsky AG, Deeb SS. Relationship between structure of the X-chromosome linked color vision genes and their levels of expression in human retinae. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual meeting. Florida. May.
- 14) 山本真理, 郡司久人, 坂本仁子, 北原健二. Pigmentfarbenanomalie の分子生物学的検索. 第 100 回日本眼科学会総会. 京都. 5 月.
- 15) 山口朋彦, 北原健二, Deeb SS (Washington University). ヒト網膜における赤・緑視物質遺伝子の発現量. 第 100 回日本眼科学会総会. 京都. 5 月.
- 16) 山本真理, 山口朋彦, 郡司久人, 北原健二. 色素色覚異常の分子生物学的検討. 第 50 回日本臨床眼科学会総会. 専門別研究会—色覚異常. 京都. 10 月.
- 17) 高橋現一郎, 小池 健, 笠井直子, 北原健二. 自動視野計による空間的寄せ集め現象の計測. 第 50 回日本臨床眼科学会 (専門別研究会. 視野). 京都. 10 月.
- 18) 高橋現一郎, 大木孝太郎, 北原健二, 中野 匡, 小池 健, 鳥井秀雄 (浮之城眼科). 線維柱帯切除術における結膜切開. 第 20 回日本眼科手術学会. 横浜. 1 月.
- 19) 浪川雄一, 北原健二. 空気注入を併用したバックリング手術. 第 20 回日本眼科手術学会. 横浜. 1 月.
- 20) 吉田正樹, 河合一重, 北原健二. ファンクショナル MRI による眼球運動時の大脳皮質活動の検討. 第 100 回日本眼科学会総会. 京都. 5 月.

VI. 著 書

- 1) 常岡 寛. 麻酔. 大鹿哲郎編. ES Now illustrated 1. 白内障手術—術中・術後合併症対策. I—術中編. 東京: メジカルビュー社, 1996: 12-6.
- 2) 常岡 寛. PEA の修得法 ②. 大鹿哲郎編. ES Now illustrated 4. 超音波白内障手術の修得. 東京: メジカルビュー社, 1997: 112-31.
- 3) 常岡 寛. 近年の麻酔法の流行とその真実. 三宅謙作編. 眼科診療プラクティス 29. 白内障手術の適応と進め方. 東京: 文光堂, 1997: 34-5.
- 4) 敷島敬悟. 視神経管骨折, その他の眼窩骨折. 小口芳久編. 眼科診療プラクティス 24. 眼窩疾患と画像診断: 各種疾患の画像診断 5 外傷. 東京. 文光堂, 1996: 184-6.
- 5) 高橋現一郎. 緑内障の色視野. 東京緑内障セミナー編. 実線緑内障: 東京: 金原出版, 1996: 71-3.

V. その他

- 1) 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虹彩悪性黒色腫を合併した 1 例. 臨眼 1996; 50: 1067-9.
- 2) 星合弥生, 敷島敬悟, 大野誠二, 三枝 圭, 大原こずえ, 松島新吾ほか. 粘液嚢腫を伴った眼窩骨腫の 1 例. 眼臨医報 1996; 90: 993-7.
- 3) 大山かおり, 高橋洋子, 三谷美奈子, 吉利 尚. 血管炎を伴った若年者の網膜中心静脈閉塞症の 1 例. 日眼紀 1997; 48: 107-10.
- 4) 常岡 寛, 渥美一成. 第 49 回日本臨床眼科学会印象記 一般講演 第 107~121 席. 眼科 1996; 38: 479-85.

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 |
| 助教授: 山口 展正 | 耳管機能に関する研究 |
| 講師: 加藤 孝邦 | 頭頸部腫瘍・頭頸部再建外科・画像診断 |
| 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 |
| 講師: 八代 利伸 | 神経耳科学おもに宇宙空間における平衡機能に関する研究 |

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。基礎的研究では真珠腫上皮の増殖機構について in situ hybridization 法さらに線維芽細胞, ケラチノサイトを主とした培養細胞系により, 蛋白レベル, 遺伝子レベルでの解析がなされている。また真珠腫上皮細胞の分化やアポトーシスについて, とくにプロテインキナーゼ C が分化に及ぼす影響や ICE (Interleukin Converting Enzyme) ファミリーとアポトーシスとの関係についても分子生物学的手法を用いた研究を行っている。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。

また滲出性中耳炎及び鼓膜癒着症例に対して中耳粘膜を介したガス交換能とガス交換に伴う中耳含気腔全圧の変化について検討を行ってきた。術後の中耳含気腔全圧の変化と含気腔容積、乳突蜂巣発育度、換気チューブ留置時の中耳粘膜の病理組織学的所見及び治癒過程についてさらに検討を行っている。

基礎的には家兎を用いて正常中耳粘膜における酸素吸入や薬剤を用いた血流動態の変化に伴うガス交換、主に中耳腔内の酸素分圧の変化及び中耳腔全圧の変化を観察する。さらに滲出性中耳炎及び鼓膜癒着病態の実験モデルを作成しこれらの病態に伴う中耳ガス分圧の変化や中耳腔全圧の変化を測定し正常粘膜との比較を行っている。

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。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が科学技術庁を中心としたフロンティア共同研究に名を変え宇宙環境利用促進センターを中心に実験が行われた。「視野・前庭刺激装置による動揺病の適応過程についての研究」を筑波宇宙センターで行い、動揺病の適応と空間識との関係について興味深い結果が得られた。さらに動揺病の対策に結び付くきっかけとなる結果も得られた。そしてその適応過程の研究結果として眼球運動と頭部運動の「位相空間非同期状態の適応」の仮説を提案した。

また大型ジェット機を用いた無重力飛行実験の研究に対して平成9年度の前フロンティア研究の許可があり、無重力と姿勢制御についての研究も積極的に行なう予定である。

II. 鼻科領域

慢性副鼻腔炎の術後の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、病態（副鼻腔纖毛機能、粘膜組織の組織学的、免疫組織学的および電顕的所見、貯留液の性状など）との関係についての検討を行っている。これら多くの因子を分析し副鼻腔炎の新しい臨床的評

価方法の開発も進めている。また鼻副鼻腔疾患と鼻副鼻腔で産生される NO の関連についても研究を行い、慢性副鼻腔炎に伴う嗅粘膜の病態と複合糖質の関連についてもウサギ実験的副鼻腔炎モデルにより検討を行っている。さらに副鼻腔の換気についてウサギを用いた生理学的な研究に着手している。内視鏡下鼻内手術の鼻副鼻腔嚢胞、鼻副鼻腔良性腫瘍、小児副鼻腔炎などの疾患に対する応用について検討を重ねている。また下垂体腫瘍に対して内視鏡下の鼻内のアプローチにより脳外科との共同の手術を行っている。

アレルギー領域においては熱変性スギ花粉エキスが治療薬として有用性がある可能性をマウスの T 細胞株とヒトの末梢 T 細胞を用いて実験を行った。また減感作療法の T 細胞に与える影響についてアレルギー特異的減感作療法は T 細胞の働きを抑制することにより治療効果を示すことを確認した。さらにヒノキ花粉の主要アレルギーとスギ花粉の主要アレルギーの間に共通性と独自性があることが抗体の結合性から確認された。スギ花粉に含まれる主要アレルギー量の研究として French Press を用いてスギ花粉を破砕し含まれる主要アレルギー量を示した。また平成9年2月よりインターネットホームページを開設「慈恵医大耳鼻咽喉科の花粉症のページ」を開きシーズン中に 37,000 件のアクセスを記録した。<http://www.tky.threewebnet.or.jp/~imaitour/>

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。とくに血管吻合による free flap を利用した再建法の確立をめざしている。比較的早期の喉頭癌や舌癌などでは顕微鏡下のレーザー手術を行い良い結果を得ている。頭頸部腫瘍の抗癌剤耐性獲得の機序を解明するため頭頸部扁平上皮癌のシスプラチン耐性株を用いて現在研究を行っている。シスプラチンによるアポトーシスの誘導が阻止され、ICE ファミリーの活性化も阻害された。またアポトーシス抑制遺伝子である BclXL の発現が耐性株において亢進していたため BclXL が抗癌剤耐性に重要な役割を果たしていることが判明した。そこで扁平上皮癌細胞株に BclXL 発現を遺伝子導入しその機能について研究中である。

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

行っている。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，吸収状態について研究中である。

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（顕微鏡下喉頭微細手術）下に輪状甲状間膜切開を行い経口的な視野と声門下腔よりの同時観察を行い，CO₂レーザーを利用した披裂軟骨摘出術を考案した。この手術法の妥当性について基礎実験を開始する予定である。

V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

睡眠時の血圧，心拍変動や睡眠障害と昼間の傾眠，また睡眠中のホルモン分泌とくに小児の成長ホルモン分泌についても検討している。治療は手術治療，歯科装具，N-CPAP療法を患者さんのライフスタイルも考慮に入れ選択している。手術治療については日帰り可能ないびきの手術から，咽頭を全周にわたり広げる咽頭形成術などを行っているが，正常な鼻呼吸回復のための鼻の手術も積極的に行っている。

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ブラン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ブランク像を比較し，白血球の機能について検討した。臨床的には副鼻腔炎に対する保存療法とくに抗菌剤療法，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. 顔面神経麻痺に関する研究

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) Kojima H, Matsuhisa A*, Shiwa M, Kamide Y, Nakamura M, Ohno T, et al. (*Fuso Pharmaceutical Industries). Expression of messenger RNA for keratinocyte growth factor in human cholesteatoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 157-60.
- 2) Datta R*, Banach D*, Kojima H, Talanian RV*,

Alnemri ES*, Wong WW*, et al. (*Harvard Univ). Activation of the CPP32 protease in apoptosis induced by 1-β-D-arabino-furanosylcytosine and other DNA damaging agents. Blood 1996; 88: 1936-43.

- 3) Datta R*, Kojima H, Banach D*, Bump NJ*, Talanian RV*, Alnemri ES*, et al. (*Harvard Univ). Activation of a Crm-A-insensitive, p35-sensitive pathway in ionizing radiation-induced apoptosis. J Biol Chem 1997; 272: 1965-9.
- 4) 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: 150-7.
- 5) Yamaguchi N, Tsuji T, Moriyama H. Patulous Eustachian tube; The types of pharyngeal orifice and etiology. Recent Adv Otitis Media 1997; 93-4.
- 6) Shiwa M, Tanaka Y, Kojima H, Moriyama H. Role of cytokines in epidermal proliferation of middle ear cholesteatoma. Proceedings of the 5th International Conference on Cholesteatoma and Matoid Surgery 1996; 222.
- 7) Haruna S, Sano S, Schachern PA*, Paparella MM*, Juhn S*, Moriyama H, (*Minnesota Univ). Primary culture of epithelium of felind middle ear in serum-free medium. Recent Adv Otitis Media 1996; 127-30.
- 8) Haruna S, Schachern PA*, Paparella MM*, Sano S, Haruna Y, Haruta A*, (*Minnesota Univ). Glycoconjugates in cats and chinchillas following Eustachian tube obstruction. Recent Adv Otitis Media 1996; 545-8.
- 9) Haruna S, Morizono N*, Schachern PA*, Haruta A*, Paparella MM*, (*Minnesota Univ). Developmental study of glycoconjugates in the tubotympanum of human temporal bones. Recent Adv Otitis Media 1996; 112-5.
- 10) Haruna S, Schachern PA*, Paparella MM*, Sano S, Haruna Y, Calorny S*, (Minnesota Univ). Influence of otitis media on the cytokeratin expression in human middle ear cleft. Recent Adv Otitis Media 1996; 279-81.
- 11) 石井正則, 航空宇宙医学における廃用症候群—宇宙環境における平衡感覚—, 総合リハ 1997; 25: 437-41.
- 12) Yashiro T, Ishii M, Igarashi M*, Kobayashi T, Moriyama H, Sekiguchi C** (*Nihon Univ, **NASDA). Effects of 10 minutes tilt and visual directional information on ocular counterrolling. ORL 1996; 58: 301-3.

2. 鼻科学関係

- 1) 辻 富彦, 山口展正, 足川哲夫, 森山 寛. 姉妹にみられた先天性後鼻孔閉鎖症—内視鏡下鼻内手術—. 耳鼻展望 1996; 39: 268-88.
- 2) 山口展正, 森山 寛. 見逃されやすい陳旧性 blow-out fracture の内視鏡下整復術症例について. 頭頸部外科 1996; 6: 43-8.
- 3) 野原 修, 今井 透, 実吉健策, 遠藤朝彦, 永倉仁史, 小野幹夫ほか. ヒノキ特異 IgE 抗体測定法の比較検討. アレルギー 1996; 45: 562-9.
- 4) 野原 修. スギ花粉からの主要抗原溶出に対する鼻汁の影響—In vitro における抗原溶出に影響を与える諸因子について—. 耳鼻展望 1996; 39: 483-5.
- 5) 富谷義徳, 中島庸也, 森山 寛. 慢性副鼻腔炎に対する Levofloxacin (LVFX) の組織内移行に関する検討. 耳鼻展望 1996; 39: 464-6.
- 6) 松脇由典, 春名真一, 中村敏久*, 市川菊乃*, 吉見充徳* (*同愛記念病院). 乳幼児上顎洞膿嚢胞に対する内視鏡下鼻内手術. 耳鼻展望 1997; 40: 317-23.
- 7) 浅井和康, 石井正則, 本郷 了, 飯田 誠. 鼻内手術後のスカイナスチームの応用. 耳鼻展望 1996; 39: 666-70.
- 8) 春名真一, 小澤 仁, 浅井和康, 吉見充徳(同愛記念病院), 森山 寛. 小児副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻副鼻腔炎手術—その術式の検討—. 耳鼻展望 1996; 39: 620-6.
- 9) 春名真一, 小澤 仁, 内田 豊, 森山 寛. 液晶鼻息計の健康診断への応用. 耳鼻臨 1997; 90: 165-71.
- 10) 江崎史朗, 徳永雅一, 橘 敏郎, 大西俊郎. 眼窩底骨折に対する経鼻内的整復法の考案—. 耳鼻展望 1996; 39: 57-61.
- 11) 真崎正美, 米本友明, 春名裕恵, 皆藤彦義. 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対するフマル酸エメダスチンとロキシシロマイシンの併用による臨床効果. 耳鼻展望 1996; 39: 213-21.
- 12) 真崎正美, 米本友明, 橘 敏郎. 鼻茸を伴う鼻・副鼻腔病変の CT, MRI による評価—上顎洞, 前頭洞病変の出現頻度に対する検討—. 耳鼻・頭頸部外科 1996; 68: 899-902.
- 13) 今井 透, 野原 修, 片山 昇, 遠藤朝彦, 井上 栄, 阪口雅弘(国立予研)ほか. T 細胞応答性を用いたスギ花粉特異的減感作療法の効果判定. アレルギー 1996; 45: 1172-80.
- 14) 今井 透. スギ花粉症の重複感作症例. 治療 1997; 79: 692-4.
- 15) 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. 日鼻科会誌 1996; 34: 334-9.

3. その他

- 1) 富谷義徳, 関 啓子. グラム陰性桿菌を用いた改良食菌プラーク法. 日細菌誌 1996; 51: 1049-53.
- 2) 部坂弘彦, 太田史一, 松井真人, 森山 寛. 気管挿管による喉頭, 気管合併症. 耳鼻展望 1997; 40: 62-70.
- 3) 歌橋弘哉, 富谷義徳, 田中康広, 波多野篤, 加藤孝邦, 森山 寛. 副鼻腔原発移行上皮癌の 4 症例. 頭頸部腫瘍 1997; 23: 78-83.

II. 総 説

- 1) 森山 寛. 耳鼻咽喉科手術と合併症—鼻科手術の合併症—. 耳鼻臨床 1996; 89: 408-11.
- 2) 森山 寛. 副鼻腔手術における硬膜損傷・頭蓋内合併症. JOHNS 1996; 12: 463-7.
- 3) 森山 寛. 内視鏡下鼻内副鼻腔手術—進歩と定着—. 耳鼻・頭頸部外科 1996; 68: 287-98.
- 4) 森山 寛. 内視鏡下鼻内手術—現状と展望—. 総合臨床 1996; 45: 2019-20.
- 5) 森山 寛. 内視鏡的鼻・副鼻腔手術. 耳鼻・頭頸部外科 1996; 68: 64-7.
- 6) 森山 寛. 癒着性中耳炎の成因と手術的療法. 耳鼻臨 1996; 89: 147-52.
- 7) Masaki M. Safety of ototopical antibiotics. Laryngoscope 1996; 106: 6-7.
- 8) 今井 透. スギ花粉症の計画的治療. 東京耳鼻学会報 1997; 94: 22-5.
- 9) 石井正則. 宇宙医学の現在と未来: 宇宙酔い, 医のあゆみ 1996; 176: 203-5.
- 10) 青木和博. 中耳炎(経耳管性の感染と中耳粘膜病変). 耳鼻と臨 1997; 43: 273-8.

III. 学会発表

- 1) Moriyama H. (Plenary Session: Cholesteatoma VS Retraction pocket) Retraction pockets-Cholesteatoma: similarities and differences. 5th International Conference on Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Sardinia, Italy. Sept.
- 2) Moriyama H. (Instructional course: FESS; Evolving Surgical Techniques) Mucosal preservation and post-operative healing. 100th AAO-HNS. Washington, DC, USA. Oct.
- 3) Aoki K, Mitani Y, Hamada Y, Moriyama H. Relation between the degree of mastoid cell development and the volume of middle ear pneumatic space in otitis media with effusion. 5th International Conference on Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Sardinia, Italy. Sept.
- 4) 青木和博. (シンポジウム: 側頭骨の外科) 中耳の

手術一内視鏡下中耳手術の併用. 第7回日本頭頸部外科学会. 東京. 1月.

- 5) 加藤孝邦. (シンポジウム: 再建手術と術後の形態・機能) 舌口腔癌. 第7回日本頭頸部外科学会. 東京. 1月.
- 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性排泄能の変化(第2報). 第97回日本耳鼻咽喉科学会総会. 福岡. 5月.
- 7) 濱田幸雄, 三谷幸恵, 辻 富彦, 青木和博, 森山 寛. 小児滲出性中耳炎治療後の側頭骨乳突蜂巣の再気胞化と中耳含気腔容積の関係. 第6回日本耳科学会. 東京. 10月.
- 8) 辻 富彦, 山口展正, 濱田幸雄, 三谷幸恵, 青木和博, 森山 寛. 鼓膜癒着症の耳管機能(第3報). 第6回日本耳科学会. 東京. 10月.
- 9) 小島博己. (シンポジウム: 真珠腫) 上皮増殖とサイトカイン. 第6回日本耳科学会. 東京. 10月.
- 10) 宮崎日出海, 小島博己, 志和成紀, 田中康広, 上出洋介, 森山 寛. 真珠腫上皮の増殖とprogrammed cell death. 第6回日本耳科学会. 東京. 10月.
- 11) 藤原朋樹, 宮崎日出海, 小島博己, 志和成紀, 田中康広, 上出洋介ほか. 癒着性中耳炎とサイトカイン. 第6回日本耳科学会. 東京. 10月.
- 12) 山口展正, 辻 富彦, 森山 寛. 耳閉塞感を伴う感音難聴, めまい感に関連した耳管開放症症例. 第97回日本耳鼻咽喉科学会総会. 福岡. 5月.
- 13) 実吉健策, 今井 透, 片山 昇, 野原 修, 森山 寛, 藤巻秀和(国立環境研究所). マウス骨髄由来肥満細胞からのIL-4, IL-6産生に及ぼす環境汚染物質の影響. 第46回日本アレルギー学会. 宇都宮. 10月.
- 14) 野原 修, 今井 透, 実吉健策, 森山 寛, 斉藤三郎, 山口浩史ほか. スギ花粉症患者血清を用いたスギ・ヒノキ花粉の共通抗原性に関する検討. 第8回日本アレルギー学会春季臨時大会. 横浜. 4月.
- 15) 野原 修, 今井 透, 実吉健策, 大森剛哉, 森山 寛. スギ花粉における主要抗原含有量に関する検討. 第46回日本アレルギー学会総会. 東京. 10月.
- 16) 森山 寛, 辻 富彦, 三谷幸恵, 青木和博. 鼓膜癒着症に対する鼓室形成術+換気チューブ留置術. 第6回日本耳科学会. 東京. 10月.
- 17) 松井真人, 太田史一, 宮野竜太, 部坂弘彦, 森山 寛. 犬声帯を用いたアテロコラーゲン注入術に関する基礎的研究. 第8回日本喉頭科学会. 旭川. 6月.
- 18) 松脇由典, 春名真一, 吉見充徳(同愛記念病院), 深見雅也, 森山 寛. 鼻副鼻腔病変における呼気中NO濃度について. 第35回日本鼻科学会. 仙台. 10月.
- 19) 石井正則, 吉田 茂, 八代利伸, 小林 毅, 金田健作, 小林直樹ほか. メニエール病に対する抗バゾ

レッシン作動薬の効果. 第55回日本平衡神経科学会. 京都. 11月.

- 20) 小林直樹, 石井正則, 小林 毅, 金田健作, 添田一弘, 吉田 茂ほか. 長時間傾斜負荷による眼球反対回角度の変化と方向覚の変化の関係. 第55回日本平衡神経科学会. 京都. 11月.

IV. 著 書

- 1) 森山 寛. 中耳腔のガス代謝. 野村恭也, 本庄 巖, 平出文久編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド. 東京: 中山書店, 1996: 20-1.
- 2) 青木和博. 難治性滲出性中耳炎をどのように取り扱うか. 野村恭也, 本庄 巖, 平出文久編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド. 東京: 中山書店, 1996: 12-3.
- 3) 春名真一. 後部鼻腔観察のための内視鏡(後鼻内視鏡)検査. 設楽哲也, 飯沼壽孝編. 耳鼻咽喉科Q & A. 東京: 六法出版, 1996: 727-8.
- 4) Imai T, Nohara O, Moriyama H, Endo T, Fujimaki H (National Institute for Environmental Studies). Influence of outdoor factors on nasal disease in children. McCafferty G, Coman W, Carrol R, eds. XVI World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Sydney '97. Bologna: Monduzzi Editore, 1997: 1211-3.

V. その他

- 1) 部坂弘彦. 嘔声, 誤嚥に対するフレキシブルファイバースコープを利用した声帯内アテロコラーゲン注入術についての研究. 内視鏡医学研究振興財団 研究助成
- 2) 石井正則, 泉竜太郎(JSUP). 視覚・前庭刺激による動揺病の適応過程についての研究. 科学技術庁・宇宙開発事業団・(財)宇宙環境利用推進センター・平成8年度宇宙環境利用フロンティア共同研究成果概要. 1997; 1月: 2-4-1~2-4-2.
- 3) (学会賞) 石井正則, 吉田 茂, 八代利伸, 小林 毅, 金田健作, 小林直樹, 森山 寛, 添田一弘. メニエール病に対する抗バゾプレッシン作動薬の効果. 第55回日本平衡神経科学会総会. 京都. 11月.
- 4) (学会賞) 小林直樹, 小林 毅, 金田健作, 添田一弘, 吉田 茂, 森山 寛, 石井正則, 関口千春(宇宙開発事業団), 五十嵐真(日大総合科学研究所). 長時間傾斜負荷による眼球反対回角度の変化と方向覚の変化の解析. 第55回日本平衡神経科学会総会. 京都. 11月.
- 5) 森山 寛. 第7回日本頭頸部外科学会会長. 東京. 1月.

麻酔科学講座

教授：天木 嘉清	筋弛緩薬，伝達麻酔
教授：谷藤 泰正	MAC，肝・腎障害
助教授：根津 武彦	集中治療，心臓麻酔
助教授：佐竹 司	呼吸循環管理
講師：熊谷 雅人	硬膜外麻酔
講師：羽尻 裕美	ペインクリニック

研究概要

I. セボフルラン麻酔の中枢性筋弛緩作用の研究

本研究は中枢性筋弛緩ブロックを臨床的に測定する方法を開発，セボフルラン麻酔の中枢性筋弛緩作用を客観的に表してみた。婦人科開腹手術患者を対象に NLA 麻酔またはセボフルラン麻酔にて，筋弛緩薬はベクロニウムを用いた。末梢神経ブロックモニターとしては尺骨神経に四連反応比刺激を 12 秒間隔で与え，それに対する拇指内転筋の Mechanical Twitch Response (MTR) をとらえ増幅記録した。中枢性筋弛緩モニターとしては開創鉤の脚部に歪ゲージを取付けた改良開創鉤を開発し，手術創にこの改良開創鉤を挿入，ベクロニウム投与下で連続的に腹壁緊張度 Abdominal Muscle Tension (AMT) と拇指内転筋 MTR を観察した。第 1 群を NLA 麻酔下，第 2 群をセボフルラン麻酔下での測定とした。ベクロニウム投与 (0.2 mg/kg) と同時に第 1 群では MTR と AMT は同じように減衰し，MTR の四連反応比 (50 → 0%) で AMT (2 → 0 kg) であった。第 2 群では，MTR の四連反応比 (50 → 0%) は減衰するが，AMT の減衰の変化は著明ではなかった。セボフルラン麻酔下ではこの麻酔薬のなかに中枢性筋弛緩作用があり，セボフルランのみですでに筋弛緩効果が得られていると判断される。各種のセボフルラン濃度下でベクロニウムの反応を調べた。1.5 MAC 以上の濃度では中枢性筋弛緩効果が証明された。

中枢性筋弛緩作用が術中の患者で客観的に証明された。セボフルランは NLA 麻酔に比べ中枢性筋弛緩作用がはるかに大きかった。

II. セボフルラン，筋弛緩薬との相互作用に及ぼす筋肉へのセボフルランの暴露時間の影響

セボフルランはベクロニウムの作用を強化するといわれているが，体内に摂取されたセボフルランは筋肉内に浸透するのに時間を要する。十分に筋肉内にセボフルランが浸透した状態と未だ浸透していな

い状態でセボフルランとベクロニウムの相乗作用を検討した。前者の状態は麻酔の導入直後であり，後者の状態は手術が進行し終了間近の時点である。この二時点でベクロニウムの使用量が異なってくる。これを明らかにするために手術患者を対象に研究が行われた。第 1 群はプロポホル 投与群，第 2 群セボフルラン吸入 30 分，第 3 群セボフルラン吸入 90 分群に分けベクロニウムの ED95 を求めた。結果は第 3 群では第 2 群に比べ ED95 が小さい結果が得られた。すなわち麻酔の導入直後より数時間後の時点では，ベクロニウムの神経筋遮断効果をセボフルランは強化する事が判明した。

III. 脳内伝達物質の MAC に及ぼす影響

脳内の線条体にマイクロダイアリシスを用いドーパミンを投与し，ハロセン MAC への影響を測定した。灌流液のドーパミンが 0.1 M/l の時は MAC に変化はなく，1.0 M/l の時に 30% 低下した。ドーパミンがラットの線条体で 23 pmol 以上に増加したとき麻酔の必要量 (MAC) を変化させるが，5 pmol では影響がなかった。他の神経伝達物質ノルアドレナリン，セロトニンについてマイクロダイアリシスを通して特定の部位での分泌を検討したが検出が難しく苦慮した。しかし，海馬でのノルアドレナリンで麻酔深度とは一定の傾向は得られなかったが，ドーパミンの分泌が線条体とは逆に低下するという興味ある所見が得られた。

IV. グアニレートサイクレス抑制物質のハロゲン化揮発性吸入麻酔薬 MAC に与える影響

一酸化窒素 (NO) は中枢神経系においてニューロトランスミッターとして働き，記憶，意識，並びに痛みの発現に深く関与していることが示唆されている。NO は標的細胞内のヘモプロテイン酵素であるグアニレートサイクレス (GC) の還元鉄 (Fe^{2+}) と反応し，この酵素を活性化する。一方，ハロゲン化揮発性吸入麻酔薬もヘモプロテイン中の還元鉄と反応する。つまり，NO とハロゲン化揮発性吸入麻酔薬は脳内 GC の還元鉄において，競合作用が考えられる。GC 活性抑制作用が吸入麻酔薬の作用機序に関連していれば生体内への GC 活性抑制剤の投与により，吸入麻酔薬の最小肺泡濃度 (MAC) が減少するはずである。そこで我々は選択的 GC 活性抑制物質である Methylene blue (MB) のラット脳室内投与を行い，脳内 GC 活性の抑制が吸入麻酔薬の MAC にどのような影響を与えるかを検討した。MB の脳室内投与によりセボフルランの MAC が有意に

低下し、摘出脳の c-GMP 量はセボフルレンと MB 濃度増加に伴い、低下傾向がみられた。これより麻酔の深度と脳内 c-GMP 量とに相関関係があることが示され、セボフルレンの GC 抑制作用はその麻酔作用機序の一部である可能性が示された。

V. 吸入麻酔薬および静脈麻酔薬の耐糖能に与える影響

1. イソフルランによる全身麻酔中の耐糖能に与える加齢の影響について検討

若年者と比較して 80 歳以上の高齢者では静脈内ブドウ糖負荷試験によるインスリン分泌反応は比較的保たれたが、血糖曲線から得られる糖利用能は覚醒時からすでに抑制されているためブドウ糖負荷による影響はなかった。このことから高齢者では末梢組織における糖利用が術前からすでに抑制されているため、術中の耐糖能障害の主因はインスリン分泌の抑制によることが確認された。

2. ニトログリセリンによる低血圧麻酔中の耐糖能について検討

ニトログリセリンによる低血圧麻酔中の耐糖能は、インスリン分泌および糖利用能とも神経節遮断薬であるトリメタファンとプロスタグランジンの間に位置した。このことから低血圧麻酔中の耐糖能は、臓器血流によるのではなく自律神経が関与している可能性が示唆された。

3. プロポフォール麻酔中の耐糖能について他の静脈麻酔薬との比較検討

静脈内ブドウ糖負荷試験によるインスリン分泌および糖利用能とも他の静脈麻酔薬(NLA, ケタミン, バランス)より優れていた。この結果から、プロポフォールは糖質代謝を抑制しない可能性が示唆された。

VI. 体位の心循環系に及ぼす影響

経食道心エコー法を用い、全身麻酔下で腹臥位の心循環系に及ぼす影響を検討した。全身麻酔導入後に経食道プローベを食道挿入し、15分後、コントロールとして仰臥位で左室短軸像から収縮期及び拡張期の左室容量(LVV)及び左室面積(LVA), Fractional area change (FAC) を算出し、Mモードからは一回拍出量係数(SVI), 心係数(CI), 駆出率(EF), 内径短出率(FS)を計測し、又パルスドップラー法により肺静脈血流速度(PVVF)及び血流速度時間積分値(PVVTI)を計測した。その後、体位を腹臥位にしてから15分後、同様の計測を行った。結果は腹臥位にすると収縮期及び拡張期のLVV,

LVAは低下するものの、FAC, EF及びFSが増加するため、血圧, CIは変化しなかった。収縮期及び拡張期のLVV, LVAが低下する原因としては腹臥位による下大静脈の圧迫による静脈還流の減少が最も考えられる。また、収縮期のPVVF及びPVVTIは低下し、拡張期のPVVF及びPVVTIは増加した。この結果は腹臥位により胸腔内圧が上昇したためであると考えられる。

VII. 腕神経叢ブロック肋骨上法の確立

腕神経叢ブロック後、単純撮影のみならずCTを適応例に施行して針先の位置、造影剤の広がり、第1肋骨との関係などを研究してより確実な方法を検討している。特にヘリカルCTにおける3次元解析は従来の成書から推察される造影剤の広がりとは異なり、腕神経叢の解剖学的再検討の必要性を示唆している。解剖体においても解剖および色素を使用してブロックを施行し、新たな知見を得つつある。これらの研究により、透視下に針先を肋骨上の適正範囲に到達させれば造影することなく確実にしかも迅速かつ安全に腕神経叢ブロックが施行可能であると考えられ、この適正範囲を明らかにし、それを臨床的、画像的、解剖学的に裏付けるようさらに研究を進めている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高野次郎. 多形核白血球活性酸素産生能に及ぼす脳脊髄液蛋白分画の影響. ICUとCCU 1996; 20: 499-503.
- 2) 田中正史, 葛田憲道, 鳥海和弘, 生田目英樹, 大橋元一郎, 加賀谷慎ほか. 高ビリルビン血症が遷延したHELLP症候群の1症例. 産婦の実際 1996; 45: 369-71.
- 3) Nishiyama M, Yanbe Y. Effects of pretreatment with magnesium on muscle relaxation and cardiovascular responses in tracheal intubation using the priming principle for vecuronium. J Anesth 1996; 11: 18-21.
- 4) 瀧浪将典, 赤井良太, 齋藤洋一, 庄司和広, 谷藤泰正, 宮後とも子(中央検査部)ほか. 原理の異なる3種簡易型血糖測定器の動脈血酸素分圧による影響. 医と薬学 1997; 37: 717-22.

II. 総説

- 1) 小山直四. 全身麻酔下高血圧: 循環器症候群—その他の循環器疾患を含めて—, 日臨 領域別症候群シリーズ 12 1996; 114-7.

III. 学会発表

- 1) Tanaka T, Toriumi K, Nabatame H, Yasuda N, Tanifuji Y. Effects of volatile anaesthetics on glucose utilization and insulin secretion. 11th World Congress of Anaesthesiology. Sydney April.
- 2) Kumagai M, Niwa H, Amaki Y, Torda A. Difference insensitivity and response to vecuronium between Australian and Japanese. 11th World Congress of Anaesthesiology. Sydney April.
- 3) Toyota S, Amaki Y. Hemodynamic evaluation of the prone position by the transesophageal echocardiography. 11th World Congress of Anaesthesiology. Sydney April.
- 4) 丹羽晴久, 豊田茂芳, 堀口 徹, 熊谷雅人, 天木嘉清. 有機燐中毒による血漿低コリンエステラーゼ症の麻酔経験. 第18回日本麻酔・薬理学会. 東京. 6月.
- 5) 西山美鈴. 群発頭痛における神経ブロック療法の効果. 第30回ペインクリニック学会. 東京. 7月.
- 6) 羽尻裕美. 知覚神経ブロック. (ワークショップ) 第30回ペインクリニック学会. 東京. 7月.
- 7) Tanaka T, Toriumi K, Yasuda N, Tanifuji Y. Sevoflurane and isoflurane attenuate insulin secretion. 96th Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. New Orleans. August
- 8) 矢部恵子, 森山道彦, 庄司和広, 天木嘉清. Sprette 針とQuincke 針による脊椎麻酔後の髄液流出の比較(人工モデルを用いて). 第9回日本局所麻酔学会. 東京. 8月.
- 9) Amaki Y. Disuse and muscle relaxants sensitivity in skeletal muscle (in vitro animal experiments and clinical reports in ICU). The 9th International Symposium on Anesthesia and Intensive Care. Herzliya on Sea (Israel). Oct.
- 10) 田中正史, 生田目英樹, 谷藤泰正. 小児単径部手術における腸骨単径神経ブロックの有用性. 第2回日本小児麻酔学会総会. 神戸. 10月.
- 11) 三島 仁, 矢部恵子, 根津武彦, 谷藤泰正, 天木嘉清. 硬麻併用プロポフォール麻酔後, 心拡大がみられた一症例. 第16回日本臨床麻酔学会総会. 東京. 11月.
- 12) 三尾 寧, 矢部恵子, 熊谷雅人, 天木嘉清. 回復室における残存筋弛緩薬効果の研究. 第16回日本臨床麻酔学会総会. 東京. 11月.
- 13) 森山道彦, 庄司和広, 熊谷雅人, 天木嘉清. 神経筋ブロックより離脱に吸入麻酔薬の及ぼす影響. 第16回日本臨床麻酔学会総会. 東京. 11月.
- 14) 豊田茂芳, 丹羽晴久, 堀口 徹, 石井信一, 奥山 浩, 益子健男. 冠動脈瘤を合併した冠動脈瘻の麻酔経験(経食道エコー法を用いて). 第16回日本臨床麻酔学会

総会. 東京. 11月.

- 15) 佐々木信嘉, 宮坂勝之, 谷藤泰正. 先天性心疾患術後管理において食道エコーが有用であった一症例. 日本心臓血管麻酔学会. 東京. 11月.
- 16) 久賀 太, 大谷方子, 生田目英樹, 齋藤洋一, 加賀谷慎, 瀧浪将典ほか. 僧帽弁膜症に伴う心房細動に対する Maze (III) 手術の術中・術後管理経験. 日本心臓血管麻酔学会. 東京. 11月.
- 17) 倉田 豊, 齊藤勝也, 三尾 寧, 鳥海和弘, 田中正史, 瀧浪将典ほか. 心疾患を有する患者の非心臓麻酔について. 日本心臓血管麻酔学会. 東京. 11月.
- 18) 近藤一郎, 瀧浪将典, 天木嘉清. 経尿道的手術における輸液法. 第12回体液・代謝管理研究会. 東京. 1月.
- 19) 葛田憲道, 倉田 豊, 張替優子, 天木嘉清. 中枢性筋弛緩モニターの開発. 日本臨床モニター学会総会. 名古屋. 3月.
- 20) Toyota S, Niwa H, Horiguchi T, Amaki Y. The influence of anesthetic method and aging on assessment of cerebral hemoglobin. The Fourth America-Japan Anesthesia Congress. San Francisco. Mar.

IV. 著 書

- 1) 天木嘉清. 硬膜外麻酔下, 経尿道的前立腺切除術中の適正な鎮静の求め方. 花岡一雄編. 臨床麻酔のコツと落とし穴 Part 2: 25 泌尿器科. 東京: 中山書店, 1996: 140-1.
- 2) 谷藤泰正, 田中正史. 25 泌尿器科; TURの硬膜外麻酔. 花岡一雄編. 臨床麻酔のコツと落とし穴 Part 2: 25 泌尿器科. 東京: 中山書店, 1996: 142-3.

V. その他

- 1) 瀧浪将典, 湯田泰正, 羽尻裕美, 大竹知子, 天木嘉清. 1回注入法による硬膜外ブロック後に発症した細菌性髄膜炎. ペインクリニック 1996; 17: 629-30.
- 2) 田中正史, 生田目英樹, 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. 麻酔 1996; 45 (12): 1516-8.
- 3) 上出正之. 気管切開カニューレ及び切開創のケア. 難病と在宅ケア 1996; 2: 8-12.

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. 廃用性筋萎縮に関する基礎的研究

高齢者における廃用性筋萎縮の病態およびその対処方法を研究することは，高齢化社会を迎えた先進国では重要な課題である。本年度は引き続き廃用モデルとしてラット後肢懸垂法を用い，廃用性筋萎縮時の機能回復に及ぼす運動と加齢の影響について検討した。4ヶ月齢(若年期)と20ヶ月齢(老齢期)のラットに後肢懸垂を実施し，活動制限期間中にヒラメ筋に等尺性運動を行なわせ，その影響を収縮張力の変化から検討した。ヒラメ筋の筋湿重量，最大張力は若年，老齢期ともに後肢懸垂により著しく低下し，その低下率には年齢による影響は認められなかった。一方，等尺性運動による最大張力の低下軽減効果は，老齢期に比べ若年期で高かった。以上より，活動制限期間中に行なう等尺性運動の効果は，加齢により影響されることが示唆された。また，後肢懸垂法により生じた廃用性筋萎縮を回復させるために，活動制限期間後に同様に等尺性運動を行なわせ，年齢による差違を検討した。最大張力の回復に関しては若年期と老齢期で差は認められず，また運動の効果にも差は認められなかったが，収縮・弛緩時間の回復は若年期に比べ老齢期で遅延し，運動により促進される傾向が認められた。よって，廃用性筋萎縮後の筋機能の回復に，老齢期においては運動が重要であることが示唆された。

II. 歩行分析に関する研究

新しく開発した電磁場による3次元運動学的歩行分析システムの再現性の計測を行い，当システムの利点と問題点を検討した。さらに臨床応用するための基本データとして，健常者の歩行の計測を行い正常歩行の特徴を抽出した。当システムの3次元的再現性については，臨床で十分な再現性があることが

確認され，総ての3次元平面においてそれぞれの関節の動きは，測定日間で平均1.6度以内の違いで測定可能であった。

正常歩行における体幹と骨盤の動きには互いに一定の関係があり，矢状面内および前額面内では同じ方向に動くのに対して，水平面内では体幹の回旋と骨盤の回旋は，互いに反対方向にほぼ同じ角度ずつ動いており，効率的な歩行のための調整が行われていることが確認された。また，歩容の男女差についての検討では，前額面内での股関節内転パターンが男女間で異なっており，歩容上の違いを反映する可能性が示唆された。

III. 身体活動度の測定

片麻痺患者の一日の活動量を体動感知型ペースメーカーを用いて客観的に評価できるか検討した。片麻痺患者には体動センサーとホルター心電図を同時に装着し，センサーから得られた活動量と心拍数から求めた活動量を，行動評価表をもとにそれぞれ比較検討した。心拍数から求められる活動量はセンサーからのものより高くなる傾向が認められ，実際には活動量があまり上昇していない食事や精神的緊張状態で高くなることが確かめられた。片麻痺患者の活動量を評価する上でも体動センサーが有用であることが示唆された。

また，このピエゾエレクトリックトランスデューサーを利用した3次元加速度計にて身体活動量を測定することの妥当性を検討するため，運動強度を6つのカテゴリーに分け，それと実際の測定データを比較した。この結果，両者には統計学的に有意な相関関係が認められ，活動量の測定に用いることの妥当性が検証された。

IV. 運動制御に関する研究

共同筋群と拮抗筋群間の運動制御に関する機構は未だに十分には明らかにされていない。そこで随意収縮時および収縮企図時に生じる両筋群間の相反性抑制について検討した。安静時，随意収縮時，収縮企図時それぞれに経頭蓋磁気刺激を行い，その際に互いに共同筋と拮抗筋の関係にある橈側手根屈筋と橈側手根伸筋より表面筋電図を記録した。この結果，随意収縮時および収縮企図時に拮抗筋から得られる誘発筋電図に抑制が見られた。またこの抑制は，橈側手根屈筋より導出したH-反射からも確認された。よって，拮抗筋の相反性抑制は，脳皮質および脊髄の両方のレベルで起きていると考えられた。

V. 臨床研究

1. 脳卒中に関連する研究

1) 機能回復について

運動麻痺の回復が不良である初回評価時Brunnstrom stage (Br. stage) がIである群の回復予測について検討した。3ヶ月以上観察しえた191例を対象として検討した結果、回復不良のものは、広範な中大動脈領域の障害で起ることが多く、上肢、下肢では年齢も関係していた。一方、感覚障害の有無は運動麻痺の回復とは関連はなく、また視床の障害で生じた下肢の麻痺については、ある程度の回復が期待できることが判明した。

また、SPECTを用いたADLの改善予測では、入院時のSPECTにてredistribution rateが50%以上の症例では、それ以下のものに比べて明らかに退院時のADLが改善しており、ADLの予後予測に有用な方法であると考えられた。

2) 骨萎縮・筋萎縮について

脳卒中片麻痺患者で見られる骨密度の変化を腰椎、大腿骨頸部で測定し、骨代謝マーカー、発症後経過期間、歩行能力との関連性を検討した。123例の検討により、脳卒中発症早期には骨吸収が亢進し、大腿骨頸部骨萎縮には男女差があって女性の方が早期より骨萎縮が起ること、また女性では健側にも骨萎縮が生じること、そして歩行により健側の骨萎縮は防止されることが明らかになった。さらに、同じ症例を用いて大腿部の筋断面積をCTにて計測し、萎縮の程度と男女差、発症後経過期間、骨萎縮との関連を検討した。その結果、脳卒中片麻痺患者の患側大腿部筋萎縮の程度は、女性の方が著しく、質的にも異なること、また女性では健側にも筋萎縮が存在すること、そして男性では骨萎縮と相関することが明らかになった。

3) 磁気刺激による病態解明

経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位は、振動刺激にて促進されるが、この現象が脳卒中患者でも認められるか検討した。橈骨茎状突起上に音叉による振動刺激を加えながら、健常者の利き手側および脳卒中患者の健側ならびに患側の短母指外転筋より、運動誘発電位を記録した。この結果、健常者および脳卒中患者健常側では促進現象が認められたが、患側では認められなかったことより、患側では運動制御の機構が障害されていることが示唆された。また、磁気刺激による脳卒中患者のSSR (Sympathetic Skin Response)の検討では、潜時には差は認められなかったものの、麻痺側でSSRの振幅の低下が認められ、脳卒中では麻痺側において自律神経機能も障

害されていることが示唆された。

4) 着衣障害改善への試み

従来、着衣障害に対しては、目印の導入、動作過程の細分化、モデリング、言語的指示など動作を阻害する要因に対するアプローチが行われるが、これらのアプローチにより改善が認められなかった症例に対して、逆に患者ができる着衣の最終段階から開始し、徐々に介助量を減らす行動変容技法を試みたところ有効であった。未だ高次脳機能障害に対するリハビリ治療は確立されておらず、暗中模索の段階であるが、個々の症例の注意深い観察と種々の試みの繰り返しにより、よりよい治療法の確立が期待される。

5) 失語症の治療

前年に引き続き、パソコンを用いた全体構造体系に基づく失語症リハビリテーション支援機器の開発を行なった。本年度は、特に重度障害者用の機器とソフトを実際に使用して改良を行なった。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、残された多数の知覚を活用できること、第二に話しことばの土台であるプロソディ面を重視したこと、第三にことばの再構造化を自然な段階で設定したこと、第四に話す訓練と同時に理解する訓練の過程を同時に体験しながら進行させるようにしたことである。尚、このソフトは、その開発コンセプトが国際的に高く評価され、「マルチメディアグランプリ'96」特別賞を受賞した。

2. 非観血的左室機能評価法の臨床応用

多結晶型カメラを用いた非観血的左室機能評価法を用いて、心筋梗塞(以下MI)後の冠血行再建術(以後RV)の時期が心機能の推移に与える影響を検討した。急性期にRVを施行したものでは、3ヶ月後の安静時および運動負荷時の拡張末期、収縮末期容量は有意に減少し、駆出率も有意に増加していたが、慢性期施行したものでは変化は認められず、左室リモデリングの抑制効果と考えられた。

研究業績

I. 原著論文

1. 廃用性筋萎縮に関する基礎的研究

- 1) 猪飼哲夫, 米本恭三, 福田千晶. 廃用性骨および筋萎縮の基本的研究—臨床との接点—. 理学療法学 1996; 23: 444-7.
- 2) 山内秀樹, 米本恭三. 廃用性筋萎縮に関する等尺性運動の効果と加齢の影響. リハ医学 1996; 34: 46-51.
- 3) 山内秀樹, 米本恭三. 老齢期の廃用性萎縮筋の機能回復に及ぼす運動負荷の影響—ヒラメ筋の変化—. リ

ハ医学 1997; 34: 212-7.

4) 山内秀樹. 退行性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. 日本生理学雑誌 1996; 58: 331-40.

2. 歩行分析に関する研究

1) 小林一成, 宮野佐年. 歩行分析評価と問題点. 臨床リハ 1996; 5: 857-64.

2) 小林一成, 米本恭三. 電磁場歩行分析システムの三次元的再現性について. リハ医学 1996; 33: 934.

3) Watanabe S, Kobayashi K. An analysis of three-dimensional trunk and leg movements in gait of normal subjects. Jikeikai Med J 1996; 43: 255-62.

4) 小林一成, 渡邊 修, 安保雅博, 宮野佐年, 米本恭三. 健常成人歩行の3次元運動解析—男女差と加齢の影響について—. 明治生命厚生事業団第12回「健康医科学」研究助成論文集 1997; 12: 51-8.

3. 身体活動度の測定

1) 安保雅博, 宮野佐年, 米本恭三, 杉本 淳, 富田祐司, 小林一成ほか. 体動センサーによる身体活動量の測定. リハ医学 1996; 33: 829.

2) 杉本 淳, 原 行弘(慶大), 米本恭三. 三次元加速度計による日中活動量の測定. リハ医学 1996; 33: 829-30.

3) Sugimoto A, Hara Y, Findley TW (Kessler Institute), Yonemoto K. A useful method for measuring daily physical activity by a three-direction monitor. Scand J Rehab Med 1997; 29: 37-42.

4. 運動制御に関する研究

1) Ikai T, Findley TW, Izumi S, Hanayama K, Kim H, Daum MC (Kessler Institute) et al. Reciprocal inhibition in the forearm during voluntary contraction and thinking about movement. Electromyography and Clinical Neurophysiology 1996; 36: 295-304.

5. 臨床研究

① 脳卒中に関連する研究

(機能回復について)

1) 宮野佐年, 米本恭三, 小林一成, 福田千晶, 杉本 淳, 安保雅博ほか. 脳卒中による運動麻痺の回復予測について(第II報). リハ医学 1996; 33: 855.

2) 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. 脳血管障害者のADLとSPECT. リハ医学 1996; 33: 882.

(骨萎縮・筋萎縮について)

3) 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 大熊るり, 鈴木 禎, 関根修一(都リハ病院), 米本恭三ほか. 脳卒中片麻痺患者の骨萎縮—大腿骨頸部骨密度と骨代謝マーカー—. リハ

医学 1996; 33: 820.

4) 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 大熊るり, 鈴木 禎, 高坂 哲(都リハ病院), 米本恭三ほか. 脳卒中片麻痺患者の筋萎縮—大腿部筋断面積—. リハ医学 1996; 33: 878.

5) 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 大熊るり, 鈴木 禎, 米本恭三, 林 泰史(都リハ病院). 骨密度と骨代謝マーカーによる脳卒中患者の骨粗鬆化の検討—歩行レベルと筋萎縮との関連—. 総合リハ 1997; 25: 161-6.
(磁気刺激による病態解明)

6) 大熊るり, 米本恭三, 菅原英和, 鈴木 禎, 猪飼哲夫, 鄭 健錫ほか. 脳血管障害患者に対する磁気刺激によるSSRの検討. リハ医学 1996; 33: 849.

7) 鈴木 禎, 米本恭三, 菅原英和, 大熊るり, 猪飼哲夫, 鄭 健錫ほか. 振動刺激による脳卒中患者のMEPの促進現象. リハ医学 1996; 33: 851.
(更衣障害改善の試み)

8) 菅原光晴, 西野 歩, 貝淵正人, 佐藤 純, 米本恭三. 行動変容技法を用いた着衣障害改善への試み. 作業療法 1996; 15: 527-35.
(失語症の治療)

9) 米本恭三, 道関京子, 門脇大地, 宮野佐年, 服部一郎, 鈴木 晃(以上(株)アニモ). 全体構造体系に基づくリハビリテーション機器の開発. 平成7年度厚生省精神・神経疾患研究委託費による研究報告集 1996; 212-3.

10) 米本恭三, 道関京子, 門脇大地, 磯野素子, 宮野佐年, 服部一郎(株)アニモ)ほか. 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. 平成7年度厚生省精神・神経疾患研究委託費中枢神経障害の介護・医療機器開発に関する研究報告集 1997; 11-4.
(その他)

11) 鄭 健錫. 脳卒中片麻痺患者の肩関節亜脱臼のX線の評価方法. リハ医学 1996; 33: 942.

12) 大橋正洋, 船越政範, 野々垣学, 江原義弘, 国見ゆみ子, 別府政敏(以上神奈川リハ病院)ほか. モデル計算法による下肢筋群エネルギー消費量計算の片麻痺歩行への応用. リハビリテーション工学研究 1996; 17: 31-4.

② その他

1) 渡邊 修, 大橋正洋, 米本恭三, 宮野佐年, 杉下守弘(東大). 重症脳外傷患者の知的能力に関する問題点. リハ医学 1996; 33: 316-21.

2) 福田千晶, 米本恭三. 腰痛の保存療法に関する臨床的研究(III)—加齢の影響—. リハ医学 1996; 33: 827.

3) 星野寛倫, 今井嘉門(埼玉県小原循環器病センター), 米本恭三, 宮野佐年. 簡便な左室機能測定法(第II報). リハ医学 1996; 33: 965-6.

4) 鈴木 亨, 入江多津子, 谷川千嘉子, 藤森達朗, 村

瀬 弘(上都身障センター), 米本恭三, 東京都更生相談所における車椅子交付状況と利用状況調査, 日義肢装具会誌 1996; 12: 298-9.

5) 船越政範, 大橋正洋, 比嘉真人, 大塚庸次, 副島義博, 小川 浩(以上神奈川リハセンター), 七沢更生ホームにおける最近の退所状況, 神奈川総合リハセンター紀 1997; 23: 67-9.

II. 総 説

- 1) 宮野佐年, 米本恭三, リハビリテーション医学—最近の進歩—脳卒中(1) 運動障害, 臨床科学 1996; 32: 515-22.
- 2) 大橋正洋, 船越政範, 伊藤良介(神奈川リハ病院), 低酸素脳症へのアプローチ—リハ病院での治療例と記憶障害—, 臨床リハ 1996; 5: 434-7.
- 3) 大橋正洋, 障害への適応—運動制御と運動技能獲得—, 総合リハ 1996; 24: 969-74.
- 4) 宮野佐年, 活性酸素による障害, 総合リハ 1996; 24: 989-91.
- 5) 宮野佐年, 虚血性心疾患, 米本恭三, 石神重信ほか編, リハビリテーションにおける評価, 東京: 医歯薬出版, 1996: 250-7.
- 6) 安保雅博, 慢性関節リウマチ, 米本恭三, 石神重信ほか編, リハビリテーションにおける評価, 東京: 医歯薬出版, 1996: 275-84.
- 7) 猪飼哲夫, 変形性膝関節症, 米本恭三, 石神重信ほか編, リハビリテーションにおける評価, 東京: 医歯薬出版, 1996: 329-35.
- 8) 猪飼哲夫, 脳卒中中の不動と骨粗鬆症, Osteoporosis Jpn 1996; 4: 637-9.
- 9) 宮野佐年, 運動療法総論, 総合リハ 1997; 25: 105-10.
- 10) 渡邊 修, 前頭葉機能検査の実際と読み方, 臨床リハ 1997; 6: 289-93.

III. 学会発表

- 1) Miyano S. Assessment of physical activity. The first Mediterranean Congress of Physical Medicine and Rehabilitation. Israel. May.
- 2) 猪飼哲夫, (シンポジウム) 病理学1 廃用性骨および筋萎縮の基礎的研—臨床との接点—, 第31回日本理学療法士学会, 名古屋, 5月, [理学療法学 1996; 23: 444]
- 3) 安保雅博, 宮野佐年, 米本恭三, 杉本 淳, 真塩 清, 富田祐司ほか, 体動センサーによる身体活動量の測定, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 5月.
- 4) 杉本 淳, 原 行弘(慶大), Findley TW (Kessler Institute), 米本恭三, 三次元加速度計による日中身体

活動量の測定, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 5月, [Scand J Rehabil Med 1997; 29: 37]

- 5) 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 大熊るり, 鈴木 禎, 関根修一(都リハ病院), 菅原英和ほか, 脳卒中片麻痺患者の骨萎縮—大腿骨頸部骨密度と骨代謝マーカー—, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 5月, [総合リハ 1997; 25: 161]
- 6) 大熊るり, 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 鈴木 禎, 高橋 修(都リハ病院), 菅原英和ほか, 脳血管障害患者に対する磁気刺激によるSSRの検討, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 6月.
- 7) 鈴木 禎, 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 大熊るり, 高橋 修(都リハ病院), 米本恭三ほか, 脳卒中患者における運動誘発電位の促進現象, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 6月.
- 8) 宮野佐年, 米本恭三, 小林一成, 福田千晶, 杉本 淳, 安保雅博ほか, 脳卒中における運動麻痺の回復予測について(第II報), 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 6月.
- 9) 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 大熊るり, 鈴木 禎, 高坂 哲(都リハ病院), 菅原英和ほか, 脳卒中片麻痺患者の筋萎縮—大腿部筋断面積—, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 6月.
- 10) 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, 脳血管障害者のADLとSPECT, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 6月.
- 11) 山内秀樹, 米本恭三, 老齢期の筋萎縮と運動効果に関する基礎的研究—収縮特性の変化—, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 6月, [リハ医学 1997; 34: 212]
- 12) 小林一成, 米本恭三, Gransberg L, Knutsson E(以上カロリンスカ病院), 電磁場歩行分析システムの3次元再現性について, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 6月.
- 13) 鄭 健錫, 猪飼哲夫, 大熊るり, 鈴木 禎, 吉田耕四郎(都リハ病院), 菅原英和ほか, 脳卒中片麻痺患者の肩関節亜脱臼のX線の評価方法, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 6月.
- 14) 星野寛倫, 今井嘉門(埼玉県小原循環器病センター), 宮野佐年, 米本恭三, 簡便な左心機能測定法(第II報)—左室リモデリングに着目—, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 6月.
- 15) 船越政範, 大橋正洋, 宮野佐年, 米本恭三, 無酸素性脳症患者による不随意運動定量化の試み—薬物治療効果判定の指標として—, 第33回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 6月, [臨床リハ 1997; 6: 513]

- i6) 小川芳徳, 米本恭三. 総運動量の違いによるマウス免疫担当細胞の応答. 第 51 回日本体力医学会大会. 広島. 9 月.
- 17) 山内秀樹, 米本恭三. ヒラメ筋の退行性筋萎縮に対する運動の抑制効果と加齢の影響. 第 51 回日本体力医学会大会. 広島. 9 月. [リハ医学 1997; 34: 212]
- 18) 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 木村知行, 高田耕太郎, 高橋修(都リハ病院), 米本恭三ほか. 磁気刺激による脳卒中患者の SSR の検討. 第 26 回日本脳波・筋電図学会学術集会. 新潟. 10 月.
- 19) 鈴木 亨. 東京都更生相談所における車椅子交付状況と利用状況調査. 第 12 回日本義肢装具学会学術集会. 大阪. 11 月. [日本義肢装具学会誌 1996; 12: 298]
- 20) 米本恭三, 山内秀樹, 宮野佐年, 植松海雲. 老齢期の習慣的な運動が骨密度に及ぼす影響. 厚生省長寿科学総合研究第 3 分野平成 8 年度研究報告会. 東京. 2 月.

IV. 著 書

- 1) 小林一成, 米本恭三. 症状別リハ処方 筋力低下. 米本恭三・石神重信ほか編. 実践リハ処方. 東京: 医歯薬出版, 1996: 8-13.
- 2) 安保雅博, 米本恭三, 道関京子. 症状別リハ処方 言語障害(失語症を中心に). 米本恭三・石神重信ほか編. 実践リハ処方. 東京: 医歯薬出版, 1996: 55-60.
- 3) 大橋正洋. 疾患別リハ処方. 脳外傷. 米本恭三・石神重信ほか編. 実践リハ処方. 東京: 医歯薬出版, 1996: 84-8.
- 4) 宮野佐年. 疾患別リハ処方 急性心筋梗塞. 米本恭三・石神重信ほか編. 実践リハ処方. 東京: 医歯薬出版, 1996: 149-54.

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
- 教 授: 安藤 博 胆道内視鏡, 小児内視鏡, 超音波内視鏡, 内視鏡下手術
(兼任)
- 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 消化器癌の内視鏡治療, 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を診断する。電子内視鏡を活用して, できるだけ小さな早期胃癌や早期大腸癌および早期食道癌を発見するのを目標にしている。

レーザー光線を用いた早期癌の診断法も今後の研究のテーマである。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, 経十二指腸的胆管鏡, 膵管鏡を行っている。

食道胃静脈瘤に対しては超音波カラードプ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・ピロリについても, その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的生検を行っている。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。超音波気管支鏡も研究対象となっている。

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、アルゴンプラズマコアギュレーター（APC）等の各種内視鏡的止血法に習熟するように医局員を教育している。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用例が多く、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。さらに出血防止と静脈瘤の治療を目的として、待期例、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、救命のための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。ICGenhanced Diode Laser Therapy についても基礎的、臨床的研究を行っている。

3. 消化管腫瘍にたいする内視鏡的治療

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。早期癌に対しても ICGenhanced Diode Laser Therapy を検討している。小粘膜癌に対しては内視鏡的胃粘膜切除法（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大腸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。内視鏡的結紮切除法の開発にも取り組んでいる。

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テアーゼ（人工食道）を挿入するケースが多い。最近では形状記憶合金製のステント（self 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）、バスケット截石あるいは碎石による治療を行っている。EST に代わって乳頭バルーン拡張法の臨床応用を検討している。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、気管支に浸潤した癌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。気管内ステントリングを検討している。

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用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で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) 奥脇秀一郎, 鈴木博昭, 増田勝紀, 大政良二, 藤崎順子, 秋庭宏紀ほか. 安全な胃粘膜切除術を求めて—EMR—L 法. 消内視鏡 1996; 8: 491—7.
- 2) 徳島秀次, 田村展一, 松村 治, 村川満差也, 板倉行宏, 糸山進次ほか. 透視患者における Helicobacter pylori 除菌療法の検討. 日本腎臓学会雑誌 1996; 38: 349-55.
- 3) 藤崎順子, 池上雅博, 新井弥生, 太田優子, 日野昌力, 荒川広志ほか. 早期胃癌粘膜切除の適応拡大の限界—病理の立場から—. 胃と腸 1996; 31: 1091—100.
- 4) 藤崎順子, 大政良二, 新井弥生, 太田優子, 日野昌力, 荒川広志ほか. 特集 2: 内視鏡検査洗浄の検討. Prog Dig Endosc 1996; 49: 63-6.
- 5) 佐々木巖, 岡崎幸一郎, 猪又義光, 鈴木博昭. 大腸内視鏡時の意識下鎮静法（conscious sedation）の検討. Gastroenterological Endosc 1997; 39: 33-41.

6) 日野昌力, 林 琢也, 荒井恒憲, 菊地 眞, 増田勝紀, 鈴木博昭. ICG enhanced Diode-Laser Therapy における固有筋層保護効果に関する基礎的検討一ブタの摘出胃を用いた検討一. 第 17 回日本レーザー医学会大会論文集 1996: 477-80.

II. 総 説

- 1) 柏木秀幸, 鈴木博昭. 腹腔鏡下胃・十二指腸潰瘍穿孔閉鎖術. 医のあゆみ 1996; 9: 584.
- 2) 鈴木博昭, 増田勝紀, 藤崎順子, 奥脇秀一郎. 消化器癌の内視鏡治療. 日臨 1996; 54: 233-8.
- 3) 大政良二, 奥脇秀一郎, 藤崎順子, 秋庭宏紀, 千葉井基泰, 新井弥生ほか. 特集: 安全な胃粘膜切除を求めて一偶発症が起こったときの対策一. 消内視鏡 1996; 8: 517-23.
- 4) 秋庭宏紀, 鈴木博昭. 重篤基礎 (合併) 疾患を有する胃・十二指腸潰瘍出血一とくに内視鏡的止血法の役割一. 消化器内視鏡 1996; 8: 1269-74.
- 5) 大政良二, 荒川広志, 鈴木博昭. 特集: 安全な内視鏡検査のために一上部消化管一前処置と麻酔法 (2) 前投薬の意義. 臨消内科 1996; 11: 1301-9.
- 6) 鈴木博昭, 秋庭宏紀, 大政良二. 消化管出血に対する止血療法. 臨牀と研究 1996; 73: 17-24.
- 7) 大政良二, 荒川広志, 鈴木博昭. 内視鏡医に必要な全身管理, 麻酔, 蘇生術. 消内視鏡 1996; 15: 23-7.
- 8) 大政良二, 荒川広志, 鈴木博昭. 前処置と麻酔法. (2) 前投薬の意義. 臨消内科 1996; 11: 1301-9.
- 9) 大政良二, 山本 学, 鈴木博昭. 食道静脈瘤一EIS と EVL 一. medicina 1996; 33: 520-2.
- 10) 大政良二, 鈴木博昭. 食道静脈瘤一内視鏡的硬化療法一. medicina 1997; 34: 421-3.

III. 学会発表

- 1) 奥脇秀一郎, 大政良二, 増田勝紀, 藤崎順子, 千葉井基泰, 日野昌力, 鈴木博昭. EMR-L の改良手技一大口径 Ligating Device を用いて. 第 51 回日本消化器内視鏡学会総会 DDW JAPAN 1996. 神戸. 4 月.
- 2) 日野昌力. ミニワークショップ 内視鏡的食道静脈瘤結紮術における内視鏡的超音波カラー Doppler 法の有用性. 第 51 回日本消化器内視鏡学会総会 DDW JAPAN 1996. 神戸. 4 月.
- 3) 荒川広志. 教育施設における大腸ポリペクトミー後出血例の検討. 第 51 回日本消化器内視鏡学会総会. DDW JAPAN 1996. 神戸. 4 月.
- 4) 千葉井基泰, 鈴木博昭. ワークショップ 内視鏡的胃粘膜切除術における手技の工夫. 第 51 回日本消化器内視鏡学会総会 DDW JAPAN 1996. 神戸. 4 月.
- 5) 荒川広志. 頭頸部腫瘍患者に対する内視鏡的胃瘻造設術の臨床的検討. 第 30 回日本ペインクリニック学

会総会.

- 6) 奥脇秀一郎. 化膿性胆管炎の緊急内視鏡的ドレナージ術の経験. 第 27 回日本腹部救急医学会. 9 月.
- 7) 奥脇秀一郎. 悪性消化管狭窄に対する内視鏡治療の有用性. 第 27 回日本腹部救急医学会. 9 月.
- 8) 奥脇秀一郎. 化膿性胆管炎の緊急内視鏡的ドレナージ術の経験. 第 52 回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜. 9 月.
- 9) 奥脇秀一郎. 内視鏡的乳頭切開術 (EST) を行わないバルーン拡張術 (EMRBD) による総胆管結石の治療. 第 5 回クリニカルビデオフォーラム. 東京. 2 月.
- 10) 奥脇秀一郎. ワークショップ QOL からみた切除不能悪性胆道狭窄に対するメタリックステントの有用性の再検討. 第 49 回日本消化器外科学会総会. 2 月.
- 11) 千葉井基泰. (パネルディスカッション) 食道胃静脈瘤の急性出血例に対する内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) による治療法. 第 3 回日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会. 北海道. 9 月.
- 12) 千葉井基泰. Argon Plasma Coagulator を用いた内視鏡的止血術. 第 5 回クリニカルビデオフォーラム. 東京. 2 月.
- 13) 藤崎順子, 鈴木博昭. 内視鏡洗浄における強酸化水, アルカリ水の有効性について. 第 62 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京. 6 月.
- 14) 増田勝紀, 奥脇秀一郎, 日野昌力, 太田優子, 田中文彦, 金 哲宇ほか. 癌性食道狭窄に対する金属ステント (ウルトラフレックス) の検討. 第 62 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京. 6 月.
- 15) 一ノ瀬方紀子, 池上雅博, 野尻卓也, 劉 鉄成, 鈴木俊雅, 佐藤泰弘. NPG 型 sm 癌の発育と進展. 第 45 回大腸癌研究会. 東京. 7 月.
- 16) 大政良二. ランチョンセミナー 消化管出血に対する内視鏡診断と治療一緊急内視鏡診療のコツと risky rebleeding sign一. 第 63 回日本消化器内視鏡学会 関東地方会. 東京. 11 月.
- 17) 蜂谷公敏, 増田勝紀, 大政良二, 秋庭宏紀, 山本 学, 千葉井基泰ほか. 食道静脈瘤内視鏡治療後遠隔期における管理上の問題点. 第 3 回日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会. 北海道. 9 月.
- 18) 日野昌力, 林 琢也, 荒井恒憲, 菊地 眞, 増田勝紀, 鈴木博昭. ICG enhanced Diode Therapy における固有筋層保護効果に関する基礎的検討一ブタの摘出胃を用いた検討一. 第 17 回日本レーザー医学会大会. 神戸. 11 月.
- 19) 日野昌力, 鈴木博昭. パネルディスカッション 内視鏡的超音波カラー Doppler 法を用いた食道静脈瘤治療の展開. 第 52 回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜. 9 月.
- 20) 日野昌力, 千葉井基泰, 荒川広志, 奥脇秀一郎, 山

本学，蜂谷公敏ほか，食道静脈瘤治療における内視鏡的超音波カラードプラ法の有用性。第3回日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会，北海道，9月。

IV. 著書

- 1) 鈴木博昭，食道・胃静脈瘤，東京：日本メディカルセンター，1996。
- 2) 奥脇秀一郎，胃内異物 消化器外科“消化管疾患初療のためのフローチャート”1996：797-9。
- 3) 山本学，大政良二，鈴木博昭，食道静脈瘤の治療—食道・胃静脈瘤結紮療法—，金子栄蔵編集，カレント内科9 消化器内視鏡治療，東京：金原出版，1996：69-77。
- 4) 大政良二，鈴木博昭，食道静脈瘤の待期・予防的治療—Aethoxysklerol，鈴木博昭監修，食道・胃静脈瘤治療，東京：日本メディカルセンター，1996；10：138-45。

V. その他

- 1) 奥脇秀一郎，術前1週間の患者管理“内視鏡的胃瘻造設術”，臨外1996；51：10。
- 2) 奥脇秀一郎，回収パウチ付きポリペクトミスナー，消内視鏡1996；9：3387-91。
- 3) 川村統勇，櫻村好夫，鈴木博昭，アニサキス症，今日の治療と看護—ナース・看護学生へ贈る専門医からのメッセージ—1996：719
- 4) 大政良二，千葉井基泰，藤崎順子，奥脇秀一郎，新井弥生，荒川広志ほか，新しい止血法—Argon Plasma Coagulatorの使用経験とその有用性について—，消内視鏡の進歩1997；6：133-6。
- 5) 日野昌力，藤崎順子，秋庭宏紀，千葉井基泰，奥脇秀一郎，新井弥生ほか，粘膜切除後直接生検法にて確診できた胃迷入痔の2例，Prog Dig Endosc 1996；49：200-1。

柏病院総合内科

教授：渡邊禮次郎	神経内科学
教授：斎藤 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. MRIによる脳所見の検討：MRIに認められる脳室周囲高信号（PVH）および白質T2点状高信号（T2HS）の臨床的意義を明らかにする目的で，健康者における頻度をしめし，また脳梗塞症例で頻度を検討，脳梗塞症例では，PVH，T2HSいずれも高頻度で程度も強いことをしめした。さらに脳梗塞の危険因子である高血圧がT2HSの進展に関与することを報告した。

2. 脊髄小脳変性症のSPECTによる分析：脊髄小脳変性症（SCD）の病型と臨床症状，SPECT所見を対比検討し，特に遺伝子診断で確定診断のついたMachad-Joseph病の初期変化と進展形式について検討を行っている。

3. 脳血管障害に関する研究：多数の脳血管障害症例から，特殊な成因による脳血管障害を検討し報告した。また脳血管障害後の遅発性痙攣の治療法につきバルプロ酸，ゾニサミド併用療法の有用性を報告した。

II. 感染症

1. Fosfomycinの毒性軽減作用に関する研究：Fosfomycinはアミノグリコシド薬，グリコペプチド薬，抗癌薬cisplatinなどの腎毒性を軽減するだけでなく，肝，骨髄，消化管粘膜毒性も軽減することを明らかにした。現在，その他の毒性軽減作用についても検討中である。

2. 新抗菌薬の臨床評価に関する検討：内科学第2との共同で，引き続き新抗菌薬の臨床評価を行っている。

III. 消化管疾患

1. Helicobacter pylori の診断に血清抗 HpIgG 抗体及び pepsinogen I, II, rapid urease test, ¹³C-urea breath test, 生検粘膜組織を用いた結果を得た。(1) H. pylori 陽性の胃十二指腸潰瘍に対する新3剤療法 (PPI, amoxicillin, clarithromycin) は潰瘍の再発抑制に極めて有用である。(2) 除菌後も HpIgG 抗体が持続的高値を示す症例は再発率が高く、的確な維持療法が必要である。(3) MALToma との関係を検討中である。

2. CAPD 患者の 20% に胃食道逆流症状を認め、その中の 70% に pH モニタリング法及び内視鏡的に LA 分類 A~C の食道炎所見があり、適切な注液量などを検討した。

3. h-HGF と消化性潰瘍修復との関係を検討中である。

4. 臨床応用可能な高精度食事栄養調査法を開発した。同法を用いて特に炎症性腸疾患患者へ n-3/n-6 多価不飽和脂肪酸コントロール食を主とした食事指導を行い、病院食の食品構成も併せて改訂中である。

5. 食道静脈瘤に対し内視鏡的結紮術、硬化療法を積極的に行い、予後を調査中である。

IV. 腎臓病

1. 腎生理学：近位尿細管のカチオンチャンネルの存在を検討中である。培養細胞の B6 でのノンセレクトブ・カチオンチャンネルの存在を明らかにしつつある。

2. 新しい腹膜機能検査法の検討：従来法の腹膜機能検査法 (PET) に変わる検査法 peritoneal dialysis capacity (PDC) の臨床的有用性を確認した。

3. 重曹腹膜透析液の検討：酢酸透析液に変わる重曹腹膜透析液の臨床的検討をおこなった。

V. 肝疾患

1. A 型肝炎ワクチン接種後の抗体値の推移、特に初期の抗体価について検討し、接種後 9 日目には抗体の出現がみられ、2 回の接種でかなり高値の抗体価が得られることが判った。

2. いわゆる非 A 非 B 非 C 型散発性急性肝炎症例において原因ウイルスの検索を行い、かなりの割合で通常の B 型肝炎ウイルスマーカーが陰性にもかかわらず、PCR 法にて同ウイルスゲノムの増幅がみられることが判った。

3. 医療従事者にみられた針事故を契機に発症し

た C 型急性肝炎例において、NS5A 領域の遺伝子解析を行い、C 型肝炎ウイルスが針事故時の汚染血由来であることを明らかにした。

VI. 糖尿病

1. 糖尿病教育入院に関する研究：高齢社会におけるインスリン頻回注射や血糖自己測定の有効性と限界について検討をしている。

2. α -グルコシダーゼ阻害剤の臨床的有用性を検討した。

3. Body composition に関する研究：生体インピーダンス法により、性・年齢別、あるいは人種間で体組成の成績から、あらたに精度の高い生体インピーダンス法による体組成測定系を確立した。

VII. 循環器

1. ¹²³I-BMIPP 心筋シンチグラフィに関する検討：PTCA を施行した虚血性心疾患の患者に対し ¹²³I-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。その結果、冠動脈効果の程度を超音波断層法 (頸動脈)、大動脈脈波速度で予想できることが判った。更に下肢動脈 (膝窩動脈、足背動脈、後脛骨動脈等) の動脈硬化も超音波断層法を用いて評価し、冠動脈造影所見と比較検討した。また、同一症例で上記の方法で頸動脈、冠動脈、大動脈、下肢動脈を比較検討した。

3. 高血圧症と臓器傷害に関する検討：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報告したが、さらに下肢動脈硬化との比較検討も試みた。一方、タイプ A に代表されるストレスと高血圧の日内変動との関係を検討した。

4. 高脂血症治療：高脂血症患者に対し、大豆タンパクである豆腐を摂取することにより、高脂血症改善を試みた。

VIII. 血液疾患

1. 再生不良性貧血の骨髄輸注療法により自己骨髄機能の回復がもたらされ、その機序として造血支持細胞の刺激が主役を演じていると報告してきたが、実際に SCF, G-CSF などの造血因子が骨髄輸注前後でいかに変化するかを検討する。

2. 骨髄における造血細胞の分化, 増殖は骨髄の微小環境を構成しているストローマ細胞に依存している。造血細胞とストローマ細胞との細胞接着にかかわる接着因子のモノクローナル抗体を用い病理組織学的に検討する。

IX. 呼吸器疾患

1 難治性呼吸器疾患に対する有効物質の探索: 通常の薬剤に加え, 漢方薬, 機能性食品などを対象に幅広く探索した結果, 効果の期待できるものがあることが分かった。

2. 難治性呼吸器疾患に対する物理療法の研究: ある種の物理的刺激により癌性疼痛, 咳発作, 呼吸困難発作などを軽減する可能性のあることが分かった。

X. 総合内科

1. 大動脈弓部石炭化陰影と動脈硬化: 胸部レントゲン上加齢と共に認められる大動脈弓部石炭化陰影の発生頻度・部位を調査し, 更にその解剖学的異常を解明すると共に, 動脈硬化性疾患および脳血管障害の予後予測因子としての検討をする。

2. 豆腐と高脂血症: 大豆蛋白は抗高脂血症効果を持つといわれているが, 大豆蛋白製品の代表格である豆腐が血清脂質に及ぼす影響を無作為対象交叉試験により検討する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 斎藤 篤. 抗菌薬の臨床薬理. 有効性, 安全性の確立を求めて. 慈恵医大誌 1996.111: 793-807.
- 2) 新里鉄太郎, 古田千春, 庄司陽子(明治製菓), 斎藤 篤. 抗癌薬と抗菌薬投与時の毒性に関する基礎的検討. 日化療会誌 1996.44: 499-508.
- 3) 柴 孝也, 古田正樹, 酒井 紀, 斎藤 篤. NM441に関する基礎的・臨床的検討. 日化療会誌 1996. 44(増刊1): 263-78.
- 4) 渡辺修一, 石井健夫, 佐藤順一, 木村靖夫, 渡邊禮次郎. CAPD療法におけるカテーテル感染のステージ分類と起炎菌に関する研究. 腹膜透析 96. 1996; 25-9.
- 5) 渡辺修一, 石井健夫, 佐藤順一, 木村靖夫, 渡邊禮次郎. glutamineとgluramateを用いた, 腹膜のchage selectivityに関する研究. 腹膜透析 96. 1996; 41-3.
- 6) 渡辺修一, 石井健夫, 佐藤順一, 瀬島克之, 船間敬子, 木村靖夫. 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.

7) 内藤義彦, 藤瀬清隆, 新谷 稔, 斎藤 篤, 渡邊禮次郎, 森次保雄(国立予研), ほか. A型急性肝炎におけるPCR法による血中ウイルスの検討. 感染症誌 1996; 70: 386-8.

8) 内藤康彦, 新谷 稔, 藤瀬清隆, 川村忠夫, 渡邊禮次郎. 急性肝炎における血清ヒト肝細胞増殖因子の臨床的意義. 日消病会誌 1996; 93: 455-61.

9) 阪本要一, 船間敬子, 池田義雄, Heymsfield, SB ほか. インピーダンス法とDEXA法による体組成の検討. 日米間の比較. 第16回日本肥満学会記録 1996; 312-3.

10) 阪本要一, 横井佳代, 溝渕杏子, 清水佳苗, 田嶋尚子. 簡易血糖自己測定器ノボアシストの基礎的検討. プラクティス 1996; 13: 77-80.

11) 大山典明, 永田雅子, 古谷伸之, 金江 清, 渡邊禮次郎, 小林正之. 高脂血症患者に対するBezafibrate徐放錠の臨床効果—RPLコレステロールに及ぼす影響について—. 臨医薬 1996; 12: 1959-64.

12) Furutani N, Zinn W (Harvard Medical School). Physician perspectives on the ethical aspects of disability determination. J Gen Intern Med 1996; 11: 525-32.

II. 総説

1) 斎藤 篤. 抗菌剤の選択MRSA感染症. 新薬ジャーナル 1996; 32: 1458-61.

2) 斎藤 篤. 抗菌薬と腎障害. BioClinica 1996; 11: 966-9.

3) 斎藤 篤. 薬剤からみた抗菌薬の使いわけ. キノロン系内科 1997; 79: 260-4.

4) 川村忠夫. 胃十二指腸潰瘍とHelicobacter pylori. 松戸医師会報 1996; 172; 24-6.

5) 藤瀬清隆. 肝硬変とアルコール. 慈恵医大柏病院年報 1996; 3: 33-4.

6) 阪本要一. インスリン自己注射, 尿糖・血糖の自己測定の方法. 看技 1997; 43(臨時増刊号): 1-7.

7) 金江 清. 循環器症候群—その他の循環器疾患を含めて—I. 発作性上室頻拍. 日臨 1996; 12(別冊): 519-22.

8) 佐藤哲夫, 矢野平一, 小野寺伶俐. 肺癌の化学療法—特に非小細胞癌について—. 化療の領域 1996; 7: 107-112.

9) 渡辺修一, 石井健夫, 佐藤順一, 瀬島克之, 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.

III. 学会発表

1) 伊藤保彦, 鈴木正彦, 中林治夫, 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, 無

- 症候性梗塞巣の検討—健常者における出現頻度について—。第20回日本脳卒中学会総会1996。東京。4月。
- 2) 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—脳梗塞症例における頻度—。第37回日本神経学会総会1996。大宮。5月。
 - 3) 鈴木正彦, 伊藤保彦, 中林治夫, 渡邊禮次郎。脳血管障害後の遅発性痙攣に対するバルプロ酸, ゾニサミド併用療法。第14回日本神経治療学会総会1996。横浜。6月。
 - 4) 井口保之, 伊藤保彦, 鈴木正彦, 中林治夫, 渡邊禮次郎。MRIにおける脳室周囲高信号域と白質 T2 点状高信号の検討—健常者, 高血圧患者, 脳梗塞患者における頻度—。第22回日本脳卒中学会総会1997。福岡。3月。
 - 5) 斎藤 篤, 木村靖夫, 渡辺修一, 渡邊禮次郎。腎障害に関する実験的検討—抗菌薬と抗癌薬の相互作用—。第93回日本内科学会講演会。横浜。4月。
 - 6) 川村忠夫, 石井隆幸, 小沼康男, 山根建樹, 鬼沢信明, 渡邊禮次郎ほか。胃十二指腸潰瘍における抗 Hp 抗体 IgG の意義。第93回日本内科学会。横浜。4月。
 - 7) 中村 眞, 石井隆幸, 小沼康男, 山根建樹, 川村忠夫, 渡邊禮次郎ほか。大腸腺腫の背景因子—栄養面からの検討。第51回日本消化器内視鏡学会。神戸。4月。
 - 8) 石井隆幸, 古谷 徹, 中村 眞, 小沼康男, 山根建樹, 川村忠夫, 渡邊禮次郎ほか。細胞増殖因子のヒト胃粘膜培養細胞に対する影響。第38回日本消化器病学会大会。横浜。9月。
 - 9) 石井健夫, 渡辺修一, 木村靖夫, 渡邊禮次郎。透析患者における脳 MRI 所見の検討。第39回日本腎臓学会総会。倉敷。5月。
 - 10) 石井健夫, 渡辺修一, 木村靖夫, 渡邊禮次郎。長期腹膜透析患者の PDC による腹膜機能評価の検討。第41回日本透析医学会総会。名古屋。7月。
 - 11) 渡辺修一, 石井健夫, 佐藤順一, 井口保之, 木村靖夫, 渡邊禮次郎。glutamine, lysine, glutamate および IgG, IgG4 の腹膜動態に関する研究。第41回日本透析医学会総会。名古屋。7月。
 - 12) 新谷 稔, 鈴木憲治, 内藤嘉彦, 藤瀬清隆, 渡邊禮次郎。いわゆる非 A 非 B 非 C 型散発性急性肝炎症例における原因ウイルスの検索と臨床経過。第38回日本消化器病学会大会。横浜。9月。
 - 13) 鈴木憲治, 石川智久, 内藤嘉彦, 新谷 稔, 藤瀬清隆, 渡邊禮次郎ほか。針事故を契機に発症をみた C 型急性肝炎の1例。第31回日本肝臓学会東部会。東京。11月。
 - 14) 内藤嘉彦, 鈴木憲治, 新谷 稔, 藤瀬清隆, 斎藤 篤, 渡邊禮次郎ほか。A 型肝炎ワクチン接種後の抗体価の推移—特に初期抗体価の推移について—。第45回日本

感染症学会東日本地方会総会。東京。11月。

- 15) 阪本要一, 船間敬子, 片山隆司, 山本映理, 渡邊禮次郎, 池伏義雄ほか。生体インピーダンス法による体脂肪測定に関する検討。第113回成医会総会。東京。10月。
- 16) 船間敬子, 阪本要一, 片山隆司, 山本映理, 池田義雄ほか。高齢者における体組成の評価に関する研究。第17回日本肥満学会。別府。11月。
- 17) 永田雅子, 古谷伸之, 大山典明, 渡邊禮次郎。高脂血症治療における豆腐食の試み。第19回日本プライマリーケア学会。広島。6月。
- 18) 春日葉子, 片山俊夫, 西脇嘉一, 渡邊禮次郎, 増岡秀一, 小林正之ほか。造血管悪性腫瘍における amphotericin B および itraconazol の深在性真菌症に対する予防効果の検討。第58回日本血液学会総会。宇都宮。4月。
- 19) 片山俊夫, 西脇嘉一, 関田 徹, 春日葉子, 渡邊禮次郎, 小林正之。高齢者悪性リンパ腫に対する G-CSF 併用 CHOP 療法の治療成績。第38回日本臨床血液学会総会。大宮。11月。
- 20) 西脇嘉一, 関田 徹, 片山俊夫, 斎藤 篤, 渡邊禮次郎, 小林正之。特発性血小板減少性紫斑病に対するセファランチン単独大量療法の試み。第38回日本臨床血液学会総会。大宮。11月。

IV. 著 書

- 1) 斎藤 篤。2. 急性腎盂腎炎, 3. 慢性腎盂腎炎, 5. 腎尿酸壊死。酒井紀編。腎臓病臨床ガイドライン。東京: 中外医学社, 1996: 319-26, 382。
- 2) 斎藤 篤。抗菌薬と抗癌薬の相互作用。林 泉, 塚越 茂編。癌患者の感染症対策抗癌薬・抗菌薬化学療法の問題点。東京: メディカルレビュー社, 1996: 46-52。
- 3) 斎藤 篤。抗生物質の安全性—副作用, 相互作用。石橋 晃, 斎藤 篤監修。抗生物質適正使用ハンドブック。東京: 薬業時報社, 1997: 239-44。
- 4) 川村忠夫。胃・十二指腸。「認定医, 専門医のための内科学レビュー96」。東京: 総合医学社, 1996: 71-6。
- 5) 川村忠夫。腹部単純レントゲン写真の意義。中林孝司編。質疑応答による消化管疾患。東京: 日本医事新報社, 1997: 93-5。
- 6) 藤瀬清隆。ヘリコバクター。腸管感染症, 胆道感染症, 肝膿瘍。石橋 晃, 斎藤 篤編。抗生物質ハンドブック。東京: 薬業時報社, 1996: 275, 299-303。

V. その他

- 1) 藤瀬清隆, 鈴木憲治, 新智文, 内藤嘉彦。薬剤性肝障害を契機に明らかとなった原発性胆汁性肝硬変の1例。治療1996; 78: 2030-2。

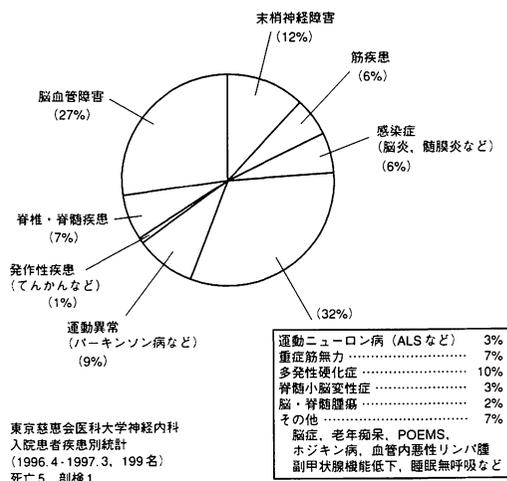
- 2) 新谷 稔, 鈴木憲治, 内藤嘉彦, 小沼康男, 藤瀬清隆, 渡邊禮次郎, インターフェロン治療中に消炎鎮痛剤が原因と思われる胆汁うっ滞型肝障害を呈したC型慢性肝炎の1例. 日消病会誌 1996; 93: 272-5.
- 3) 戸島恭一郎, 藤瀬清隆, 渡邊禮次郎, ビリルビン吸着法が著効を奏したジクロフェナックによる薬剤性肝障害の1例. 診断と治療 1996; 86(増刊): 22.
- 4) 中村 眞, 新谷 稔, 山根建樹, 藤瀬清隆, 川村忠夫, 渡邊禮次郎, 黄疸が自然消退した胆管癌の1例. 消化器癌 1996; 6: 49-52.

神 經 内 科

- 教授: 井上 聖啓 神経内科
 助教授: 法橋 健 神経内科
 (内科第1)
 講師: 持尾聰一郎 神経内科
 (内科第3)
 講師: 豊原 敬三 神経内科
 (内科第2)
 講師: 本田英比古 神経内科
 (内科第2)

研究概要

1996年4月に、附属病院診療部として内科の中に神経内科が設置された。それにともない、各講座から従来の神経研究班の多くの医局員が、病院診療部の医員・医長として参画し、神経内科外来診療、さらに病棟も運営が始まった。しかしながら、大学における教育・研究・診療の三本柱は、この制度の中では統合されておらず、専ら診療のみが評価されるにとどまるものとして、一年が経過した。大学である以上、学部学生に対する卒前教育、研修医に対する卒業後教育、講座医局員に対する臨床教育のみならず、診断及び治療学としての研究は、各診療医員に課題として取り組む姿勢をもってもらった。今日の診療技術は、様々なニューロ・サイエンスを基礎にもっているが、この一年間の進歩として病院病理部(河上牧夫教授)の御理解の中で、神経・筋生検の組織化学的検索のルーチン化なども進み、一応我が国における神経筋生検診断の形態学的アプローチは水準に達したと考える。検体数も40例に及んでいる。



また、神経病理(田中順一教授)での brain cutting, 中枢神経組織検討会などにも出来るだけ参加する努力をした。

神経生理学については、脳波・筋電図など件数も増加しているし、誘発筋電図・針筋電図について専門家として帝京大学神経内科・園生雅弘講師を病院の準医師として招聘し、診断の上での信憑性と確実性を確立している。また、神経心理部門での診断・研究は最近ますます専門性が高くなっており、一般神経内科学の知識をはるかに越えている現状に鑑み、不定期であるが、東京都神経研究所リハビリテーション部の武田克彦参事のコンサルテーションを受けてきた。

1996年10からは本学リハビリテーション科との連携を考え、米本恭三教授の参加も得て毎週一回ミーティングをはかり神経内科学でのリハビリテーションに対する理解を深めることと共に、入院患者の適切な病床利用に向けて配慮をした。

今後は、さらに本学のDNA研究所、微細構造研究部などの利用を通して、さらなる診療面での飛躍をと計画している。

このような中で、現在は25床の病床を定数としているが、昨年度の入院患者数は199例である。その内容は、別表に示す通りである。疾患は多岐に及び教育的見地からも、神経内科学を修める上で、十分な施設といえる。この中で、脳血管障害の率は大学病院神経内科としては比較的高いと云えるかも知れないが、当科においては脳血管障害を神経内科学の重要な一分野と考え、本学救急委員長である脳神経外科・小川武希助教授の支援も得て、積極的に脳血管障害に対応した。

神経内科学は内科学を基本にもつが、他科との連携がきわめて強い分野である。それ故に、学内では以下のような症例検討研究会を発足させた。すなわち、脳神経外科・整形外科・放射線科・リハビリテーション科と神経内科をまじえて、Spinal Disorder Conference, Neuro Science Joint Conferenceなどである。これは、実際に経験した症例に関する検討会であり、このことにより「ひとりの患者」「一科の患者」の情報を多くの神経関連分野が共有でき、それはとりもなおさず医療の向上のみならず、研究のヒントを与えるものとなった。

1996年12月から、第三病院内科に神経内科専門外来が導入され、持尾聰一郎講師が派遣された。第三病院の地域性を考えても、ますます神経内科診療の需要は増すと予測されることから、今後発展させなければならない。

はじめに記したように現在、神経内科は診療科のみであり、これを構成する医員はそれぞれの講座に属している。彼らの所属は二重のものであり、統一した研究テーマをもつての研究には多くの障害がある。本学における神経内科は、この一年間の業績をみても、様々な多くの疾患が集まる臨床の場である。このように、豊富な臨床研究素材をもつ神経学の分野であるだけに、教育・研究面での保障が一日も早くまたれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃, 栗田 正. Parkinson 病患者の運動量の定量的評価法に関する研究—Actigraph を用いた検討—. 神経内科 1996; 45: 351-4.
- 2) Oka H, Mochio S, Sato K, Sato H, Katayama K. Prolongation of QTc interval and autonomic nervous dysfunction in diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 1996; 31: 63-70.
- 3) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 佐藤浩則, 片山 晃, 酒井 紀. 脳血管障害患者の血管運動神経機能障害—収縮期血圧の周波数解析による検討—. 自律神経 1996; 33: 382-7.
- 4) Oka H, Mochio S, Sato H, Katayama K. Prolongation of QTc interval in patients with Parkinson's disease. Eur Neurol 1997; 37: 186-9.
- 5) 栗田 正, 片山 晃, 持尾聰一郎. 糖尿病患者における事象関連電位 P300 潜時の変化と無症候性脳梗塞の有無. 脳波と筋電図 1996; 24: 268-71.
- 6) Kurita A, Katayama K, Mochio S. Neurophysiological evidence for altered higher brain functions in NIDDM. Diabetes Care 1996; 19: 361-4.
- 7) Kurita A, Sato K, Mochio S, Isogai Y. Changes in P300 event-related potentials in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: Ogura, C. et al eds. Recent advances in event-related brain potential research. Amsterdam: Elsevier, 1996; 478-81.
- 8) Kurita A, Katayama K, Houi K. Kurita M* (*Seikeikai-Kurita Hospital), Watanabe Y* (*Kawasaki-Rinko Hospital), Mochio S. Dementia complicated by hypothalamic-pituitary-thyroid axis disorder. Jikeikai Med J 1996; 43: 273-8.
- 9) 栗田 正, 片山 晃, 佐藤浩則, 宝意幸治, 岡 尚省, 持尾聰一郎. 糖尿病性末梢神経障害に対する epalrestat 長期間投与の効果. 神経治療 1996; 13: 583-8.
- 10) Kurita A, Katayama K, Kurita M* (*Seikeikai-Kurita Hospital), Mochio S, Inoue K. Behavioral

problems in Alzheimer type, vascular and mixed dementia. In: Iqbal K, et al eds. Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics. Chichester: John Wiley & Sons, 1997: 139-44.

- 11) Hasegawa T, Yoshida H, Honda H, Morita M, Ebisawa T, Toyohara T, Sakai O, Shimojo S* (*St Marianna University). Role of Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in Japanese patients with ischemic cerebrovascular disease. J Stroke/Cerebr Dis 1996; 6(Suppl 1): 63-4.

II. 総 説

- 1) 持尾聰一郎, 岡 尚省. 標準処方ガイド '96 胸部出口症候群. 治療 78 増刊号 1996; 356-8.
- 2) 持尾聰一郎, 岡 尚省. 特集・新薬の使い方. チェアブリド. 診断と治療 1996; 84: 101.
- 3) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則. 診断の指針: 糖尿病性神経障害の診断と治療. 総合臨 1996; 45: 2009-10.
- 4) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 片山 晃, 佐藤浩則. 特集: Parkinson 病; Parkinson 病の「振戦」の臨床生理学的研究. 日臨 1997; 55: 158-62.
- 5) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 片山 晃, 佐藤浩則. 特集: Parkinson 病; Parkinson における磁気および振動刺激を用いた中枢運動伝導時間 (CMCT). 日臨 1997; 55: 173-8.
- 6) 溝淵宗秀, 河合一重, 敷島啓悟, 本田英比古, 長谷川節. 胸腺摘出術を行った全外眼筋麻痺を呈した眼筋型重症筋無力症の一例. J Neurosci Res 1996; 13: 201-5.
- 7) 本田英比古, 長谷川節, 吉田裕明. Angiotensin-converting enzyme 遺伝子多型と脳血管障害. 神経内科 1997; 46: 42-7.
- angiotensin-converting enzyme 遺伝子多型に関する検討(第2報). 第37回日本神経学会総会. 大宮. 5月.
- 5) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 佐藤浩則, 片山 晃, 酒井紀. 糖尿病性自律神経障害に対する cilostazol の有効性に関する検討. 第14回日本神経治療学会総会. 横浜. 6月.
- 6) Oka H, Mochio S, Sato H. Autonomic nervous dysfunction in patients with Parkinson's disease using spectral analyses of PR interval and systolic blood pressure. 9th Asian Oceanian Congress of Neurology. Seoul. Sept.
- 7) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 佐藤浩則, 井上聖啓. 多系統萎縮症の自律神経機能障害—PR 間隔と血圧の周波数解析による検討—. 第49回日本自律神経学会総会. 甲府. 10月.
- 8) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 佐藤浩則, 井上聖啓, 小川一之. 熱流を用いた皮膚温度感覚閾値検査法の開発. 第26回日本脳波・筋電図学会学術大会. 新潟. 10月.
- 9) 栗田 正, 片山 晃, 持尾聰一郎, 井上聖啓. 痴呆性高齢者における転倒に関する研究—I. 食事性血圧低下の重心動揺に及ぼす影響—. 第37回日本神経学会総会. 大宮. 5月.
- 10) Kurita A, Katayama K, Kurita M* (*Seikeikai-Kurita Hospital), Mochio S. Behavioral problems in Alzheimer's type, vascular and mixed dementia. 5th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Osaka. July.
- 11) 栗田 正, 片山 晃, 森田昌代, 井上聖啓. 痴呆性高齢者に対する相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位の応用. 第26回日本脳波筋電図学会学術大会. 新潟. 11月.
- 12) 長谷川節, 本田英比古, 森田昌代, 海老澤俊浩, 豊原敬三, 酒井 紀. P-ANCA 陽性患者における末梢神経障害の検討. 第93回日本内科学会総会. 横浜. 4月.

III. 学会発表

- 1) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃, 栗田正, 酒井 紀. Parkinson 病患者の運動量の定量的評価法に関する研究: Actigraph を用いた検討. 第37回日本神経学会総会. 大宮. 5月.
- 2) Mochio S, Oka H, Sato H, Katayama K, Kurita A. Quantitative assessment of motor activity in Parkinson's disease using actigraphy. 9th Asian Oceanian Congress of Neurology. Seoul. Sept.
- 3) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃, 井上聖啓. Actigraphy の有用性に関する研究—振戦による運動量の定量的評価—. 第26回日本脳波筋電図学会. 新潟. 10月.
- 4) 本田英比古, 海老澤俊浩, 長谷川節, 森田昌代, 豊原敬三, 酒井 紀. 脳梗塞における血液レオロジーと
- 13) 長谷川節, 海老澤俊浩, 本田英比古, 吉田裕明, 森田昌代, 豊原敬三ほか. 脳梗塞における angiotensin-converting enzyme 遺伝子多型に関する検討 (第2報). 第21回日本脳卒中学会総会. 東京. 4月.
- 14) 長谷川節, 佐藤浩則, 井上聖啓, 畑 雄一, 阿部俊昭. カルボカインによる epidural block 後に突然, 対麻痺となった spinal AVM の57歳男性例. 第139回日本神経学会関東地方会. 東京. 11月.
- 15) 佐藤浩則, 岡 尚省, 持尾聰一郎. 糖尿病患者の食事性低血圧に対する acarbose の効果—有効性に関する臨床的背景—. 第37回日本神経学会総会. 埼玉. 5月.
- 16) 片山 晃, 栗田 正, 森田昌代, 井上聖啓. 痴呆性高齢者の転倒に関する研究 II. 認知機能障害と転倒

の関係。第 37 回日本神経学会総会。埼玉。5 月。

- 17) 片山 晃, 栗田 正, 森田昌代, 佐藤浩則, 井上聖啓。抗結核療法開始後に MRI 上病変の一過性増悪を認めた頭蓋内結核腫の 1 例。第 138 回日本神経学会関東地方会。東京。9 月。
- 18) 森田昌代, 片山 晃, 栗田 正, 井上聖啓。塩酸アマタジン, トリヘキシフェニジルを内服継続中に悪性症候群を発症したパーキンソン症候群の 1 例。第 137 回日本神経学会関東地方会。東京。6 月。
- 19) 森田昌代, 長谷川節, 海老澤俊浩, 本田英比古, 豊原敬三, 酒井 紀ほか。免疫性神経疾患の外来ステロイドパルス療法。第 14 回日本神経治療学会総会。横浜。6 月。
- 20) 森田昌代, 栗田 正, 片山 晃, 井上聖啓。高度な記憶障害を残し画像上側頭葉に病変を認めた結核性髄膜炎の 1 例。第 139 回日本神経学会関東地方会。東京。11 月。

IV. 著 書

- 1) 本田英比古, 酒井 紀。ポルフィリン性ニューロパチー。井村裕夫ほか編。最新内科学体系第 70 巻(末梢・自律神経疾患)。東京: 中山書店, 1996: 156-60。
- 2) 栗田 正。脳血管障害, 脳腫瘍, パーキンソン症候群, アルツハイマー病・老年痴呆・アルツハイマー型痴呆, 重症筋無力症, 筋ジストロフィー症。景山 茂, 田代眞一編。疾病の病態と薬物治療。東京: 廣川書店, 1996: 2-19, 322-7。
- 3) 栗田 正。アルドース還元酵素阻害薬 (ARI) の抗神経障害作用。池田義雄編。糖尿病の薬物療法—経口薬の新しい視点—。東京: メディカルセンター, 1996: 125-34。
- 4) 海老澤俊浩, 酒井 紀。肝性ニューロパチー。井村裕夫ほか編。最新内科学体系第 70 巻(末梢・自律神経疾患)。東京: 中山書店, 1996: 161-3。
- 5) 長谷川節, 酒井 紀。甲状腺性ニューロパチー。井村裕夫ほか編。最新内科学体系第 70 巻(末梢・自律神経疾患)。東京: 中山書店, 1996: 164-5。

V. その他

- 1) 本田英比古, 長谷川節, 諸川納早, 加藤尚彦, 井上聖啓。一過性白質脳症, 多発性脳出血を呈した MPO-ANCA related vasculitis の一例。臨神経 1996; 36: 1089-94。
- 2) 佐藤浩則, 岡 尚省, 持尾聡一郎, 酒井 紀。Helical 3D-CT で髄液の瘻孔を確認し得た反復性髄膜炎。神経内科 1997; 46: 112-4。

柏病院救急診療部

助教授: 中村 紀夫 救急医学

研究概要

I. 多発外傷における臓器障害の成因と治療

多発外傷においては、損傷を受けた臓器や器官の障害により重症度が異なるが、形態的損傷の他に、外傷による強い衝撃や合併する出血性ショックが多く、臓器に機能的障害をもたらす、多臓器障害を引き起こすことがある。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決定なども重要視されている。

多発外傷患者につき、合併症としては出血性ショック、消化管出血、急性呼吸不全、多臓器不全、脂肪塞栓、急性腎不全などがあげられるが、なかでも死亡に結び付く合併症としては大量出血によるショックと多臓器不全が重要である。大量出血によるショック状態については、大量輸血により血圧などの循環動態の安定を図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、感染症などを併発し、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、血中活性酸素の変動を検討すると、ラジカル消去系の SOD (superoxide dismutase) の消費が亢進しており、とくに大量輸血例では著明であることから、輸血後に生成される過剰の活性酸素が臓器障害の発生に関与している可能性が考えられる。また、サイトカインやエラスターゼについても同様な結果が得られ、輸血による出血性ショックが改善されても、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炎症性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阻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タ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てて輸血をせず、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。

出血性ショックにおける初期輸液の方法として、血管内浸透圧を保つために高張ナトリウムを含んだ乳酸リンゲル液の使用も試みている。

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、interventional radiologyの手法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。

II. 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bacterialtranslocationによるendotoxemiaが誘因として全身的な炎症反応(SIRS)が起り、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てきた。

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への対応としてエンドトキシン吸着フィルター(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ルスカ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。多臓器不全の救命率は不全臓器数に応じて悪くなるが、重症感染を原因として発症した場合には、その感染源の処置が可能な場合には、臓器不全数がおおくても救命可能であると考えている。現在、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, 藤田誠一郎, 繁田稔之. 上部消化管出血の止血術はどこまで可能か, フィブリン接着剤注入法. 消内視鏡 1996; 8: 1213-6.
- 2) 中村紀夫. 消化管における生体接着剤の応用. Biomed Perspect 1996; 6: 41-6.
- 3) 中村紀夫. 多発外傷にたいする全身管理—多発外傷患者に合併する多臓器障害と全身管理の工夫—. 慈恵医大誌 1996; 112: 1-15.

II. 総説

- 1) 中村紀夫, 藤田誠一郎. 消化管異物除去. 救急医 1996; 20: 457-9.
- 2) 中村紀夫. 胃・十二指腸損傷. 消外 1996; 19: 840-

1.

- 3) 繁田稔之, 藤田誠一郎, 中村紀夫. 胃全摘後の汎発性腹膜炎・多臓器不全に対し血液浄化法・腹腔開放ドレナージにて救命し得た1例. 日救急医学会関東誌 1996; 17: 486-7.

III. 学会発表

- 1) 藤田誠一郎, 中村紀夫. 急性汎発性腹膜炎, 敗血症におけるエンドトキシン吸着および持続的血液濾過透析の効果. 第3回千葉SIRS/Sepsis研究会, 千葉, 5月.
- 2) 繁田稔之, 藤田誠一郎, 中村紀夫. 出血性ショックに対する胃全摘後の汎発性腹膜炎により多臓器不全に陥るも救命しえた症例. 第11回東葛地区消化器疾患研究会. 船橋, 6月.
- 3) 繁田稔之, 藤田誠一郎, 中村紀夫. 汎発性腹膜炎による多臓器不全症例の血液浄化法の有用性. 第41回日本救急医学会関東地方会, 柏, 6月.
- 4) 宮川 朗, 古川良幸, 平井勝也, 高岡 徹, 小野雅史, 橋爪由紀夫, 青木照明, 藤田誠一郎, 中村紀夫. 消化器外科領域のMOFに対する血液浄化法の有用性. 第58回日本臨床外科学会総会, 京都, 10月.
- 5) 藤田誠一郎, 中村紀夫. 敗血症に対する血液浄化法と血中エンドトキシンおよびサイトカインの変動. 第1回エンドトキシン血症治療研究会, 東京, 1月.

IV. 著 書

- 1) 中村紀夫. 緊急検査 検体検査. 前川和彦, 相川直樹編. 今日の救急治療指針. 東京: 医学書院, 1996: 617-24.
- 2) 中村紀夫. 消化器疾患腸管癒着症. 日野原重明, 阿部正和監修. 今日の治療 指針 1997. 東京: 医学書院, 1997: 395-6.
- 3) 中村紀夫. 胃潰瘍の術式による残胃癌の発生頻度. 内科診療 Q & A. 東京: 六法出版, 1997; 222-3.

歯 科

- 教 授 : 田辺 晴康 口腔外科学, 顎発育, 口腔修復
- 助教授 : 杉崎 正志 口腔外科学, 顎関節疾患
- 助教授 : 五百蔵一男 口腔外科学, 口腔腫瘍
(町田市民病院へ出向)
- 講 師 : 伊介 昭弘 歯科学, 口腔解剖
- 講 師 : 鈴木 茂 歯科口腔外科学

研 究 概 要

I. 唇顎口蓋裂患者の顎顔面発育

1. 唇顎口蓋裂患者の顎矯正

当科では唇顎口蓋裂患者を幼少期より, 顎顔面の成長発育の観察と咬合改善および咀嚼能の回復のため, 一貫した治療体系の下に管理してきた。

口唇裂, 口蓋裂手術は, 顎顔面の成長を阻害する因子を持っているため, 歯科矯正治療には限界がある。そのため矯正治療で回復しない歯列弓, 上下顎の咬合関係に対して, 観血的な顎矯正手術を行っている。1996年までの17年間に顎矯正手術を施行したのは40例であり, 全管理患者446名中の約8.7%であった。他の施設では25~40%との報告がみられる中であっては少ない割合で, 一貫した咬合管理の結果と考えている。

2. 唇顎口蓋裂患者のセファロ写真分析

唇顎口蓋裂患者において, 上顎骨の一部である眼窩下縁も外科的侵襲の影響を受けているか, また, それに伴う唇顎口蓋裂患者に特有の眼窩周囲の形態学的特徴があるかどうか, 側方頭部 X 線規格写真を用いて Orbitale (眼窩下縁点) を中心に検討した。

その結果, 成人片側性唇顎口蓋裂患者において, Orbitale は, 成人非裂者のそれよりも後方に位置しており, その程度は, A 点 (上顎歯槽部前方限界点) の後退度に相応していることから, 唇顎口蓋裂に伴う外科的侵襲の影響は, 眼窩下縁にも及んでいると考えられた。また, 成人片側性唇顎口蓋裂患者においては, 前頭蓋および上顔面の前後径が小さく, 眼窩前縁がより下方に傾斜しているという形態学的特徴を有していると考えられた。

II. 糸付き釣り針型縫合針の開発

縫合針は使用する組織, 部位で種々種類が存在する。一見単純に思える口腔内の縫合でも, 針の選択を誤ると組織の損傷, 断裂が生じ, わずかな組織抵抗で, 針先が曲がり折れることも少なくない。

釣り針型は、針先が、魚の釣り針のように彎曲し、針目の方は直線状をなしている。しかし、糸付きでないものは針目のところで折れやすい欠点があったため、今回糸付き針を試作した。その結果、手術野の狭くて深い口腔粘膜や口腔の植皮に使用して効果を上げている。

III. 顎関節の臨床的研究

1. 歯科医師における顎関節症の知識調査

日本人歯科医師の顎関節症に関する知識と考えを知るために、質問調査を行った。質問調査表の回収は302枚であり、これらの中で専門が明確であった口腔外科63名、歯科矯正52名、歯科補綴33名、および一般歯科の86名を抽出し、顎関節症の考え方にコンセンサスが得られているかを検討した。質問にはRescheらの報告(Resche LL, et al, 1993)を用いた。結果の評価には上記論文に用いられているTMDおよび慢性痛のエキスパートの解答を基準として行った。これには精神生理学領域(9問)、精神医学領域(4問)、慢性痛領域(9問)および病態生理学領域(12問)が含まれている。

その結果、各専門科間で回答の一致がみられなかったのは、精神生理学領域では9問中1問に、精神医学領域では4問中1問、慢性痛領域では9問中2問、病態生理学領域では12問中5問であり、特に病態生理領域で各専門科間でコンセンサスは得られていないことが判明した。

2. 当科における顎関節症の治療効果

最近4年間に当科を受診した顎関節症患者220名(N群)と過去5年以上前の4年間に受診した顎関節症患者83名(O群)の治療内容を検討した。治療結果は両群に差を認めず、治療内容はN群では薬物療法が多く、O群では薬物とスプリントの併用が多かった。症状別改善率は、両群とも関節雑音の改善率は低いが、開口距離、関節痛、筋痛の改善率は85~100%であった。

IV. 痛みの研究

加圧疼痛域値計における患者間の変動因子を規制するために個人の加圧疼痛感受性を用いた加圧疼痛閾値指数(PPTI)を考案し、その判別特性分析をおこなった。gold standardには術者一人による古典的2点識別法を用い、圧痛を認めた患者48名と正常対照者38名の咬筋下部(a)、咬筋中央部(b)、側頭筋前部筋束部(c)および個人の加圧疼痛感受性を示す部位として下顎枝後縁部(d)を用いた。なお、事前確立50%、偽陽性率20%とし、それぞれの部位

での事後確立と感度を算出した。PPTIはそれぞれの部位の加圧疼痛閾値(PPT)を用い、以下の式を用いた。

$$PPTI = \frac{\log \text{求める部位の PPT}}{aPPT + bPPT + cPPT} dPPT$$

その結果、事後確立には変化はみられなかったが、感度は約10%の上昇がみられた。

V. 下顎骨関節突起骨折に関する研究

下顎骨関節突起骨折に下顎下縁より刺入するラグスクリューが用いられているが、刺入時、下顎枝内を貫通するため下顎管損傷が懸念される。そこで日本人晒浄下顎骨X線写真を用い、刺入に伴う下顎管損傷の危険性について検討した。その結果、計測下顎骨の27%に下顎管損傷の危険性があった。また、無歯顎では有歯顎に較べその割合が高かった。下顎管から下顎枝後縁までの距離が短いほど、また下顎平面に対する下顎頭や下顎枝後縁の角度が緩いほど下顎管損傷の可能性が高かった。刺入時、下顎管損傷の危険性があると考えられた下顎骨の形態は、危険性のないものと比較して下顎頭、下顎頭後縁、下顎枝後縁の角度に差がみられた。

VI. 顎関節症の基礎的研究

レーザードップラー法による咬筋組織内血流測定筋疲労や筋痛は筋組織の虚血と非常に関係が深いとされ、特に血管作動物質の影響が示唆されている。私たちは従来よりレーザードップラー法を用いて麻醉下ラットの咬筋組織内血流測定をおこなっているが、種々薬剤の咬筋組織内血流への薬理学的効果を検討するには、咬筋虚血モデルでの実験が要求される。そこで今回、交感神経作動薬による咬筋組織内血流の変動を観察した。

その結果、エピネフリン投与により、咬筋組織の血流量は有意に減少し次第に回復をした。それに呼応して動脈圧は上昇した後、緩徐な低下を示した。以上より、これを咬筋虚血モデルとして用いる可能性が示唆された。

VII. 口腔粘膜欠損に対するテルダーミス®の使用経験

テルダーミス®は、生体親和性と生体内安定性の両者に優れたコラーゲン材料を得るために、抗原性の高いテロペプチドを除去した牛真皮酵素化アテロコラーゲンを原料として作製された損傷被覆材である。今回、本材を口腔粘膜の欠損創面に臨床応用し、

適応を検討したところ、口腔組織での使用が有用であった。

教授田辺晴康は、平成8年3月20日開催の日本硬組織研究技術学会第5回学術大会会長を務めた。また、平成8年9月23-24日開催の日本硬組織研究技術学会第2回硬組織研究技術講習会を担当した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 杉崎正志, 鈴木 茂, 五百蔵一男, 金 英声, 田辺晴康. 中枢性筋弛緩剤 NK433 (塩酸ランペリゾン) のラット咬筋内組織血流に及ぼす影響について. 日顎関節会誌 1996; 8: 34-40.
- 2) 本田和也*, 杉崎正志, 上野正博*, 河邊弥寿恵*, 岩井一男*, 橋本光二* (*日大歯) ほか. ヒト顎関節円板および円板後部組織の穿孔が下顎窩形態に及ぼす影響について. 日顎関節会誌 1996; 8: 95-104.
- 3) 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内組織血流に及ぼす影響. 第6回日本スポーツ歯学研究会学術大会講演集別冊 1996; 5: 33-6.
- 4) 杉崎正志. (シンポジウム) 顎関節雑音は治療すべきか 疫学的頻度と自然経過に関する文献的考察. 第41回日本口腔外科学会総会. 日口腔外会誌 1996; 42: 1262.
- 5) 杉崎正志, 天笠光雄*, 木野孔司*, 相良成実, 佐藤愛子**, 椎名順朗***, 鈴木長明*, 須田英明*, 別部智司*** (*東医歯大, **浜松行動科学研究所, ***鶴見大). 各種歯科疾患における痛みの多元的評価, 痛みの表現用語の検討. 日歯医学会誌 1997; 16: 71-6.

II. 総 説

III. 学会発表

- 1) 鈴木 茂, 杉崎正志, 五百蔵一男, 鈴木智信, 垣花美知, 辻野正久ほか. 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—交感神経作動薬による影響—. 第50回日本口腔科学会総会. 鹿児島. 4月. [日口科会誌 1996; 45: 702-3]
- 2) 相原由季子, 杉崎正志, 伊介昭弘, 相良成実, 田辺晴康. 個人の疼痛感受性を用いた加圧疼痛閾値指数の判別特性分析. 第50回日本口腔科学会総会. 鹿児島. 4月. [日口科会誌 1996; 45: 767]
- 3) 伊介昭弘, 杉崎正志, 鈴木智信, 垣花美知, 辻野正久, 相原由季子ほか. エックルトラグスクリュウ刺入時の下顎管損傷の危険性について. 第50回日本口腔科学会総会. 鹿児島. 4月. [日口科会誌 1996; 45: 830]
- 4) 田辺晴康, 杉崎正志, 鈴木智信, 高橋庄二郎 (東歯大). 糸付き釣り針の使用経験. 第50回日本口腔科学会総会. 鹿児島. 4月. [日口科会誌 1996; 45: 838]

- 5) Takei K, Sagara N, Ioroi K, Sugisaki M, Tanabe H. The utility of TERUDERMIS® for oral mucosal defects. Annual Meeting of Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Kyongju, Korea. Apr.
- 6) 杉崎正志. さあどうする顎関節症「顎関節症患者の訴える痛みへの対処の仕方」. 九州歯科大学同窓会. 福岡. 4月.
- 7) 田辺晴康, 杉崎正志. 唇顎口蓋裂患者の外科的矯正治療とその経過. 第20回日本口蓋裂学会総会. 盛岡. 6月. [日口蓋裂会誌 1996; 21: 231]
- 8) 鮎瀬公彦, 田辺晴康. 成人片側性唇顎口蓋裂患者における眼窩周囲形態について 側方頭部 X線規格写真による検討. 第20回日本口蓋裂学会総会. 盛岡. 6月. [日口蓋裂会誌 1996; 21: 257-8]
- 9) 杉崎正志. (シンポジウム) 顎関節症の病因—咬合問題は発症因子となるか—. 第9回日本顎関節学会総会. 東京. 7月. [日顎誌 1997; 9: 194-5]
- 10) 杉崎正志, 相良成実, 金 英声, 田辺晴康. 歯科医師の顎関節症に関する知識と考え第2報: 専門別比較. 第9回日本顎関節学会総会. 東京. 7月. [日顎誌 1997; 9: 280]
- 11) 伊介昭弘, 杉崎正志, 鈴木智信, 垣花美知, 三宅 洋, 田辺晴康. 当科における最近の顎関節症の治療について. 第9回日本顎関節学会総会. 東京. 7月. [日顎誌 1997; 9: 289-90]
- 12) 本田和也*, 河邊弥寿恵*, 澤田久仁彦* (*日大歯), 杉崎正志. ヒト下顎窩最菲薄部の骨厚径に関する研究—性別・年齢群別比較について—. 第9回日本顎関節学会総会. 東京. 7月. [日顎誌 1997; 9: 255-6]
- 13) 鈴木智信, 杉崎正志, 首村幸子, 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3報: 口腔外科医と歯科補綴医の比較. 第10回日本顎頭蓋機能学会学術大会. 大阪. 9月.
- 14) 荒川 啓, 辻野正久, 武井一幸, 林 勝彦, 鈴木 茂. ITPを有する患者に発症した大型上顎嚢胞の治療処置の検討. 第80回成医会第三支部例会. 東京. 11月.
- 15) Suzuki S, Sugisaki M, Suzuki T, Tanabe H. A rat model of masseter muscle ischemia: preliminary report. 1997 IADR. Orland, Florida. Mar.

IV. 著 書

- 1) 杉崎正志, 木野孔司 (東医歯大), 小林 馨 (鶴見大) 監訳. TMDと口腔顔面痛の臨床管理. 東京: クインテッセンス社, 1997.

V. その他

- 1) 田辺晴康. 合併疾患患者の歯科治療に必要な止血処置. 日本歯科評論 (別冊) 全身疾患を有する患者の対

処法 1996 ; 67-70.

- 2) 杉崎正志, 顎関節の正常と異常, the Quintessence 1996 ; 15 : 1797-1808.
- 3) 杉崎正志, 抜歯後疼痛, ペインクリニック 1997 ; 18(1) : 91-6.
- 4) 天笠光雄*, 田辺晴康, 須田英明*, 杉崎正志, 鈴木長明*, 椎名順朗**, 木野孔司*, 別部智司** (*東医歯大, **鶴見大), 日本語版マギル疼痛質問票による口腔顔面領域の病態診断法, 平成7年度—平成8年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(1))(研究課題番号07307033) 報告書 1997.

輸 血 部

助教授 : 星 順隆 輸血管理学, 造血細胞移植

研究概要

I. 輸血に関する研究

薬害エイズや輸血後GVHDに対する訴訟, 輸血事故に関する報道や, 雑誌の特集が目立つ昨今であるが, 輸血部は輸血を必要とする患者さんに, より安全な血液を迅速に提供するために, 副作用調査やシステムの改善を常に検討している。近年のテーマは, 「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8年度は輸血部にとって混乱の年であった。まず, 輸血用血液に対する放射線照射勧告があり, その対応に奔走した。次に, HIV感染の第4ルートの調査と電話対応, そして血液によるパルボウイルス感染, プリオンの感染の恐怖など多くの対応をせまられ, 最後に健保改定にともなって輸血同意書の義務づけが厚生省より告示された。従って事務的対応に追われて研究業績が極めて少ない年となってしまった。

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。小児外科グループの協力を得て, 乳幼児に対して, 当院で開発した小児自己血採血セットを用いて, 多くの症例で自己血のみで手術するのに必要な量の貯血が可能であることを発表してきた。心臓外科グループと共同で, 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。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事を見いだした。

2. 輸血機器の開発検討

検査法の開発ならびに, 輸血器材の開発も輸血部の重要な研究課題である。

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, ビーズ法を用いて, 骨髄移植後の赤血球キメラを簡単に測定できる測定系を確立した。

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、自家末梢血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。また、幹細胞保存を外部業者に委託して行う、運搬保存システムを日本酸素・大和酸器と共同開発した。

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も積極的に取り組み、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性 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。その結果を成医会総会で発表した。また、年 2 回の例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

幹細胞移植

- 1) Urashima M, Ogata A, Chauhan D, Hoshi Y, DeCaprio JA, Anderson KC: Interleukin-6 promotes multiple myeloma cell growth via phosphorylation of Retinoblastoma protein. *Blood* 1996; 88; 2219-27.
- 2) Urashima M, Hoshi Y, Kaihara C, Matsuzaki M, DeCaprio JA, Anderson KC: A novel pre-B acute lymphoblastic leukemia cell line with chromosomal translocation between p16^{INK4A}/p15^{INK4B} tumor suppressor and immunoglobulin heavy chain genes. *Leukemia* 1996; 10; 1576-83.

II. 総説

輸血

- 1) 星 順隆. 自己血輸血 外科治療 76; 36-44, 1997.

- 2) 星 順隆. 小児に対する術前貯血式自己血輸血 小児科 38; 329-37. 1997.

III. 学会発表

- 1) 加々見俊恵, 前田幸子, 横山正美, 堀口新吾, 星 順隆. エバネセント波蛍光免疫測定法による Hbs 抗原および Hbs 抗体測定の基礎的研究. 第 45 回日本臨床衛生検査学会. 千葉. 5 月.
- 2) 横山正美, 神谷昌弓, 長谷川智子, 山崎恵美, 加々見俊恵, 星 順隆. 当院における手術用血液の管理オーダーシステムの試み. 第 45 回日本臨床衛生検査学会. 千葉. 5 月.
- 3) 加々見俊恵, 前田幸子, 横山正美, 鈴木明希, 寺井久美子, 星 順隆. コンピューターによる骨髄移植患者の管理. 第 45 回日本臨床衛生検査学会. 千葉. 5 月.
- 4) 長谷川智子, 神谷昌弓, 山崎恵美, 加々見俊恵, 永井高史, 星 順隆. 輸血後肝炎が疑われた 1 症例. 第 33 回関東甲信地区医学検査学会. 東京. 9 月.
- 5) 神谷昌弓, 長谷川智子, 山崎恵美, 加々見俊恵, 永井高史, 星 順隆. カラム法による骨髄移植後の生着確認の検討. 第 19 回日本造血細胞移植学会総会. 岡山. 12 月.
- 6) 永井高史, 神谷昌弓, 長谷川智子, 山崎恵美, 星 順隆. 当院における血液照射の現況. 第 105 回日本輸血学会関東甲信越支部会. 東京. 2 月.
- 7) 牧 信子, 矢野新吾, 星 順隆. 骨髄移植ドナーに対する自己血輸血の検討. 第 7 回日本自己血輸血学会. 神戸. 3 月.

IV. シンポジウム・教育講演等

- 1) 星 順隆. I & A の概念と小委員会の活動状況報告. 第 3 回日本輸血学会関東甲信越支部懇談会. 東京. 6 月.
- 2) 星 順隆. 輸血におけるインフォームド・コンセント. 第 4 回武蔵野フォーラムパネルディスカッション. 東京. 7 月.
- 3) 星 順隆. 輸血 つばさの会「白血病フォーラム」東京. 8 月.
- 4) 星 順隆. 救急医療と輸血. 厚木市医師会「生涯教育講演会」厚木市. 9 月.
- 5) 星 順隆. 輸血と Inspection and Accreditation. 愛知県輸血懇話会. 名古屋. 10 月.
- 6) 神谷昌弓. 輸血検査の標準化. 第 104 回日本輸血学会関東甲信越支部会. 埼玉. 10 月.
- 7) 星 順隆. Inspection & Accreditation Advance Transfusion シンポジウム in 徳島. 徳島. 11 月.
- 8) 星 順隆. 検査の合理化・夜間当直体制と輸血部のスタンダード. 第 5 回赤十字血液シンポジウム. 東京. 2 月.

- 9) 星 順隆, Transfusin Medicine を担う教育の在り方と改革—改革の方向性—. 第 10 回 Transfusion Medicine Conference. 千葉, 2 月.
- 10) 星 順隆, 輸血における Inspection & Accreditation. 第 7 回小児輸血療法研究会, 東京, 2 月.
- 11) 星 順隆, 教育講演「輸血療法と Inspection & Accreditation」, 第 45 回日本輸血学会東北支部会, 福島, 3 月.

V. 著 書

- 1) 星順隆, 小児における自己血輸血, 高折益彦編著, 自己血輸血マニュアル, 東京: 克誠堂出版, 1996: 191-202.

病院病理部

- 教授: 河上 牧夫 人体組織構造論, 腫瘍形態と生物活性
- 助教授: 山口 裕 腎疾患, 移植腎
(病理学講座第 2 より出向)
- 助教授: 高木 敬三 造血器, リンパ組織の病理
(病理学講座第 1 より出向)
- 講師: 酒田 明彦 肝臓病
(病理学講座第 1 より出向)
- 講師: 鈴木 正章 泌尿・生殖器病理
(病理学講座第 2 より出向)
- 講師: 池上 雅博 消化器病
(病理学講座第 1 より出向)
- 講師: 千葉 諭 特に造血器・循環器系の病理
(病理学講座第 1 より出向)

研究概要

平成 9 年 4 月に創設のなった病院病理部の研究に関しては医長, 医員のすべてが目下病理学講座からの出向という形態をとっており, 且つ彼らの研究業績はすでに病理学教室の研究年報に掲載されている関係上, 重複を少なくするためにも, ここでは病理部所属でかつ筆頭者の業績を列挙したい。新設部であることから, 研究内容はそれぞれの講座での課題をそのまま持ち込んでおり, また河上の今年度分は前勤務先との共同研究が多い点はご了解戴きたい。しかし今後は慈大病理部の固有作業の領域から生産的で且つ創造的な業績を世に問うていく必要があり, その具体的な内容を含めて以下に述べたい。

1. 組織増殖性局面と PTAE 分化

顕微鏡の世界を作業領域としている病院病理部の業務において半数近くを占める腫瘍性疾患は目下, 規約診断名を共通言語として臨床医と意志疎通を計ってきたが, カテゴリーの類位 taxon を巡って今日様々な理解の齟齬が生じている。生物細胞は系統発生の歴史的経験がその遺伝子に組み込まれており, それらの脱分化過程で腫瘍細胞は時間的に遡った個体内存在に位置することになる (heterochronism)。個体の進化はより限られた空間内でのより多くの細胞を共存させる四苦八苦の歴史でもある。多細胞個体の桑実期陥凹から表面拡大 (Papillary epoch), 腺管伸長 (Tubular epoch), その先端の過分離・過分葉 (hypersegregation: A), そして外界との交通を遮断して血液とのみの交渉で自足している細胞索ネットワーク構造 (Endocrine epoch) の四段階がそれである。P 側はより組織液親和性が高く, E 側ほど血液親和性が高い細胞が主体

となっている。一方、細胞の酸素依存性から基底細胞 (Basal), リザーブ細胞 (Reserve)。表層細胞 (Superficial) の極性分化 (BRS 分化) が見られる, この組織形態原則から腫瘍の組織多様性を理論的に導出できる。甲状腺癌, 乳癌, 腎癌での実際の組織との対応性が成り立ち, かつ転移細胞の生物学的態度まである程度の予測性が得られた。ここに新たな taxonomy が得られ, 諸種の腫瘍組織の分類を再編成し直す必要が感ぜられる。

2) 心筋原線維の在り方を通して見た心筋学

筋原線維の始原的発生は海綿状筋繊維内に 13 個内外の環状配列を unit circle として, これら相互に分離して独立心筋線維が成立する。この配列は mon-cock 構造で捻り応力に強い構造と言えるが, これらは洞房結節から房室結節, 右房, 左房, 右室, 左室の順に量的にも, 質的にも強化されている。ここに心臓の旧心筋と新心筋の存在, すなち heterochronism の成立が実証されたことになる。筋原線維の維持が平衡を失えば耐張力機能が不全に陥り, 心筋は平圧で肥大を強いられる。この事から特発性心筋症などの病態解明の足掛かりが得られると思われる。

3. 増殖組織の MAP-kinase 動態と PCNA

腫瘍細胞の核分裂を引き起こす蛋白は細胞膜でのレセプター受信からチロシンキナーゼ活性の亢まり, Ras, Raf, ERK, MEK などのカスケード過程を経て産生されるが, 生理的な再生, 過形成でも同じ機構が介在している事が証明されている。甲状腺腫瘍での実態を観察すると細胞膜直下型 (Ap 型), 核内型 (N 型), 核周型 (Pn 型), 胞体型 (Cp 型), 汎染型 (Pan 型) が区別された。生理的には前述の P-epoch の D-領域で絶えず Ap 型陽性であり, 過形成, 過機能でも陽性となるが。癌では Cp 型から Pan 型が主で, 且つ活性強度も強い。この事実と表裏一体の関係で PCNA 活性の亢まりが認められた。

4. 移植腎の血管傷害

腎移植が盛んに行われるようになったが, 腎内・外に動脈傷害が生じ, 患者の予後管理に問題を投げ掛けている。山口は慈大, 女子医大での多くの経験からこの方面の実態調査を行った数少ない病理学者のひとりである。移植腎病理の多様な病理像, とりわけ血管系や拒絶反応の解析がここでは述べられている。

5. 造血管病理, とくにリンパ腫の臨床病理学的研究

高木はリンパ腫病変の豊富な観察経験からその heterogeneity を問題視して, 目下そのカテゴリ-

の問題に着手している。今回はその観察経過の中で経験した Mastcell induction を伴ったリンパ腫を発表しているが, これはリンパ組織固有域の枠を越えて骨髓にも白血球様変化を励起する事を指摘している。

6. 慢性肝炎から肝硬変への形態変容分析

酒田は長年関わってきた三次元画像解析手法を援用して肝臓小葉形態の変容原則を漸く掘み出し, 一連の発表を行っている。正常肝小葉の実質に生じた結節性再生が既存の枠を無視した形で autonomous な発育を展開し, その在り方がその後の肝硬変成立の多様性の基盤となる点である。

7. 早期腎癌の固有性についての研究

第二病理学講座の藍沢茂雄教授を班長とする「早期腎癌研究」に参加し女子医大の全症例をバックに組織型の PTAE 分化(これまでは Papillo-を Ducto-の D で表記していた関係上 DTAE としてきた)の観点から再整理し, 増殖活性を PCNA, MAP-kinase の在り方より分析した。結果は早期癌頻度は P-特性から T-, A-, E-の順に減衰する。すなわち P-特性を根や幹に譬えると A-, E-特性は葉や実と相当する関係にある。PCNA 活性は結節の増大と伴に亢まるが, 粗大結節ではむしろ弱まる。MAP-kinase は核型が腫瘍の増大と伴に亢まるが, non-clear 化すればするほど胞体活性は亢まる。鈴木は尿細管腫瘍化の諸種のマーカーを駆使して早期腎癌 T1 と他の腎癌との比較を行った。

8. 消化器癌の臨床病理学的研究

消化器病の検体を従来通り池上講師グループが占有しているため, 臨床からの研修生との共同発表が主体を占める。今後は消化器病に関心を寄せる他の領域の人も随意に参加出来る研究形態を整えて行く必要がある。今年度の研究内容は 胃; (1) 胃悪性リンパ腫の悪性度の評価には MIB-1-index と DNA-ploidy pattern の相補的な解析が重要であると考えられた。(2) sm 胃癌を, 粘膜内および sm 浸潤部に分け組織型, 浸潤様式, 粘液の形質発現について検索した。粘膜内分化型腺癌で 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血行性転移が多くみられ, これらの粘膜内での粘液形質は全て腸型であった。(3) 噴門部癌の病理学的特徴について検索した。他領域の胃癌と比較して表面隆起型の病変, 粘膜内分化型腺癌, 胃型粘液形質を有するものが多くみられた。(4) 早期胃癌の内視鏡的治療の適応の限界について sm 癌を用いて検討し, 癌の垂直方向浸潤 500 μ m までなら内視鏡治療が可能であることを証明。大腸; (1) 肝転移, リンパ節

転移を来しやすい大腸 sm 癌は、表面型由来の NPG 型病変が多く、sm 2, 3 の浸潤度を示し、sm 浸潤度診断を正確に行うことが重要と考えられた。組織学的には浸潤部 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。(2) 大腸 sm 癌を PG, NPG 型に分類し PCNA 染色によりその増殖細胞について検討すると NPG は、小さい内から増殖細胞数が多く、粘膜全層性に分布する傾向があり sm に浸潤しやすい病変と考えられた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 山口 裕, Mihatsch M.J (Basel Univ). 移植後膜性腎症. 腎と透析 1996; 41(3): 347-52.
- 2) 山口 裕, Mihatsch M.J (Basel Univ.). 血管性拒絶反応の腎動脈樹における heterogeneity. 今日の移植 1996; 9(5): 496-72.
- 3) 山口 裕. 蛋白尿と腎実腎障害. 腎と透析 1997; 42(1): 65-69.
- 4) 山口 裕, 秋岡祐子, 堀田 茂, 長田道夫. Atubular glomeruli ボーマン囊上皮の組織化学的検討. 日腎会誌 1996; 38.
- 5) 酒田昭彦, 高崎さとし, 武田淳史, 牛込新一郎. 再生結節形成期における慢性肝炎の三次元的構造特性—肝改築へのヒント. 病理と臨 1996; 14(9): 1189-98.
- 6) 池上雅博, 野尻卓也, 鈴木俊雅, 一之瀬方紀子, 佐藤泰弘, 足利 建. 大腸 sm 癌の病理—とくに PG 型癌, APG 型癌と癌組織型との関係—. 消化器内視鏡 1996; 8(7): 953-61.
- 7) 池上雅博, 劉 鉄成, 斎藤彰一(早胃検), 鈴木俊雅, 佐藤泰弘, 一之瀬方紀子. 大腸 sm 癌からみた大腸癌の自然史. 胃と腸 1996; 31(13): 1617-25.
- 8) Yamaguchi Y, Onituka S, Horita S, Tanabe K, Yagisawa T, Kawaguchi H, et al. Expression and distribution of thrombomodulin on endothelial cells in kidney transplants With Acute vascular rejection. Transplant Proc 1997; 29: 164-6.
- 9) Shishikura Y. and Suzuki. M. Clinicopathologic study of 97 cases of small renal cell carcinomas using DNA flow cytometric analyses. Pathol Int 1996. 46: 947-52.
- 10) Nomura K, Aizawa S. Clinicopathologic and mucin histochemical analyses of 90 cases of ovarian mucinous borderline tumors of intestinal and müllerian types. Pathol Int 1996; 46: 575-80.
- 11) Nomura K, Fukunaga M, Uchida K, Aizawa S. Adenomyoepithelioma of the breast with exaggerated proliferation of epithelial cells: report of a case. Pathol Int 1996; 46: 1011-14.
- 12) Okamoto T, Kanbe M, Iihara M, Yamazaki K, Ito Y, Kawakami M et al. Measuring serum thyroglobulin in patients with folliculo thyroidal nodule: its diagnostic implications. Endocr J 1997; 44(1): 187-193.
- 13) Yamashita T, Ihara M, Okamoto J, Kanbe M, Ito Y, Kawakami M et al. Treatment of minute medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2A families, first diagnosed by DNA analysis of RET proto-oncogen mutations: a case report. TWMC-Growth Factor Division. National Cancer Center Research Institut, Tokyo, Japan. Jpn J Clin Oncol 1997; 27: 42-5.
- 14) Kato T, Kimura T, Miyakawa R, Tanaka S, Kamio T, Kawakami M et al. Clinicopathologic Features associated with long-term survival in node-negative Breast cancer patients. Jpn J Surg 1996; 26: 105-114.
- 15) Kato K, Kimura T, Miyakawa R, Tanaka S, Fujii A, Kawakami M et al. Clinicopathological study of angiogenesis in japanese patients with breast cancer. World J Surg 1997; 21: 45-56.

II. 総説

III. 学会発表

- 1) 河上牧夫, 吉田幸代, 豊田智里, 加藤孝男, 山本和子, 木村恒人, 外(女子医大). 乳癌の発生母地と形態表現. 第4回日本乳癌学会総会: 東京, 6月.
- 2) 河上牧夫, 吉田幸代(以下女子医大), 豊田智里. 増殖組織に於ける DTA 分化. 第85回日本病理学会総会. 東京, 4月.
- 3) 河上牧夫, 鈴木正章, 池上雅博, 原田 徹, 伊東慶悟, 金網友木子ほか, 甲状腺の増殖局面と MAP キナーゼ. 第113回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) Kawakami M (Invited lecture). The principles determining the morphological features of the tumors—Proposal of a new classification system of the tumors—10th International Conference on Diagnostic Pathology. 10/1996 Proceedings: p 112
- 5) Kawakami M, Toyoda C, Sakata A, Suzuki M, Ikegami T, Harada T et al. Quantitative estimation of the actomyosin in myocardium. 10th International Conference on Diagnostic Quantitative Pathology. 1996, 10 Sendai Abstracts. 83, 1996
- 6) 山口 裕. (ワークショップ) 腎生検による病理組織情報に関する量と質の問題点. 第26回日本腎臓学会東部学術大会. 横浜. 11月.
- 7) 山口 裕, 内藤一郎¹, 妹尾左知丸¹, 加藤弘之, (¹重井医学研究所). アルポート症候群の α 鎖解析と組織

- 所見との対応. 第 85 回日本病理学会総会. 東京, 4 月.
- 8) 山口 裕. ワークショップ“腎生検による病理組織情報に関する量と質の問題点”第 26 回日本腎臓学会学術大会, 横浜, 11 月.
 - 9) Yamaguchi Y. et al.: Histopathology of renal allografts surviving more than five years after transplantation in ciclosporin era. XXI International Congress of the International Academy of Pathology-Budapest, 1996, 10.
 - 10) 高木敬三ほか. 腸管で著明な増殖を呈した全身性肥満細胞症の一例. 第 85 回日本病理学会 4 月 24 日: 東京.
 - 11) 酒田昭彦, 羽野 寛, 宮沢善夫, 崔順今, 牛込新一郎, 武田淳史. 慢性肝炎(C型)過程における経時的三次元構造変化. 第 85 回日本病理学会 H8. 4, 23~25. 東京.
 - 12) Sakata A, Takeda A, Takasaki S, Kawakami M. Three-D Image Analysis of the hepatic restructuring process in chronic active hepatitis. 10th International Congress on Diagnostic Pathology. 1996; 43
 - 13) 鈴木正章, 伊東慶悟, 千草美好, 宍倉有里, 岸 竜也, 加藤弘之ほか. 嫌色素細胞性腎癌の組織化学的検討. 第 85 回日本病理学会総会. 1996 年 4 月 25 日 東京 <抄録> 日本病理学会会誌. 85(1): 283, 1996.
 - 14) Suzuki, M., Chigusa M, Shishikura S, Kikuchi Y, Aizawa S. Histochemical study on chromophobe cell renal carcinoma International Academy of Pathology. General Meeting, Budapest, Hungary 1996. 10. Pathology International. 46 sup 1, 733, 1996.
 - 15) 池上雅博, 野尻卓也, 鈴木俊雅, 一之瀬方紀子, 佐藤泰弘. 表面型由来陥凹型大腸 sm 癌の病理学的検討. 第 45 回大腸癌研究会. 東京. 7 月.
 - 16) 千葉 諭ほか. ポルフィリン症肝の病理組織学的研究. 第 85 回日本病理学会総会, 東京, 1996, 4.
 - 17) Harada T, Ushigome S, Hano H, Takaki K, Ishikawa E. Meningeal and peripheral hemangiopericytomas; immunohistochemical and ultrastructural study. XXI International Congress of the International Academy of Pathology and 12th World Congress of Academy and Environmental Pathology (Hungary, Budapest 1996. 10) Pathology international Vol. 46 Supplement 1. 1996, No. 622
 - 18) 伊東慶悟, 鈴木正章, 藍沢茂雄, 河上牧夫, 海老原善郎(東京医大). 若年者と高齢者の腎癌の臨床病理学的研究. 第 85 回日本病理学会総会. 1996 年 4 月 24 日 東京 <抄録> 日本病理学会会誌. 85(1): 230, 1996.
 - 19) 金網友木子, 二村 聡, 伊東慶悟, 原田 徹, 池上雅博, 鈴木正章ら. 診断に苦慮した未分化型皮下腫瘍の一例. 日本病理医協会関東支部 第 7 回東京地区病理診断カンファレンス. 1996, 10 月
 - 20) 二村 聡, 城 謙輔, 牛込新一郎. 気管(支)軟骨形成異常を伴い生後 11 カ月で死の転帰をとった Apert 症候群の一部検例. 第 85 回日本病理学会総会. 東京. 4 月. [日病理会誌 1996; 85: 160]

IV. 著 書

V. その他

- 1) 河上牧夫. 甲状腺の基本構制と病的組織の構造特性. 伊藤病院での招待講演 1996. 1. 31.
- 2) Kawakami M (Invited lecture): The principles determining the morphological features of the tumors—Proposal of a new classification system of the tumors—10th International Conference on Diagnostic Pathology. 10/1996 Proceedings: 112.

総合医科科学研究センター

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)	遺伝病の遺伝子治療，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	遺伝病の遺伝子治療，臨床遺伝学
講師：松島 宏 (兼任)	神経癌，神経分化の分子生物学，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，治療

研究概要

遺伝子治療研究部門は遺伝子病態学，遺伝子治療に関する研究を，主に6つの領域において進めている。以下にそれぞれの領域の研究概要に関して述べる。

I. 呼吸器疾患の分子病態解析と遺伝子治療に関する研究

1) 肺細胞の遺伝子発現に対するマクロライド剤およびニコチンの作用の解析

マクロライド剤はびまん性汎細気管支炎などの気道炎症に対し有効であるが，その奏効機序は不明である。またニコチンはタバコ煙の主要な化学成分であるが，気道への直接作用は明らかではない。これら2種薬剤の肺細胞に対する遺伝子発現の制御作用について，HS-24 培養気道上皮細胞を用い，*in vitro* で mRNA differential display 法にて検討した。これまでそれぞれの刺激で発現が減弱ないし増強する未知あるいは既知の遺伝子を複数検出し，それらの構造と機能について現在解析を進めている。

2) 肺線維症の病態解析と遺伝子治療に向けた基礎的研究

間質性肺炎・肺線維症ではその炎症病勢に応じ，血清中の LDH 活性の上昇が観察される。これまでの

検討で，4 量体の LDH 蛋白を構成する M および H 鎖をそれぞれコードする LDH-A, -B 遺伝子の発現が炎症性刺激で制御され，とくに LDH-A 遺伝子の明らかな増強を伴うことを見出した。また難治性の肺線維症の治療として，増殖線維芽細胞への apoptosis の誘導や，間質の基質蛋白の融解を目的とした遺伝子導入を図るため，とくに肺胞上皮細胞への治療遺伝子の特異的導入法を *in vitro* で検討した。

3) 小細胞性肺癌 (SCLC) に対する遺伝子治療の基礎的研究

SCLC で特異的に上昇する腫瘍マーカー proGRP について，腫瘍組織内の proGRP 遺伝子 mRNA 発現を検討し，proGRP 産生腫瘍では血清蛋白量と同遺伝子の mRNA 発現量がほぼ相関すること，alternative splicing による3種の proGRP mRNA が混在することを明らかにした。また同遺伝子の SCLC 特異的発現の制御機構を解明中であり，とくにこれらの promoter/enhancer を用いた SCLC に対する新しい遺伝子治療法の開発を検討中である。

II. 遺伝性疾患の遺伝子解析および遺伝子治療に関する研究

1) 骨髄移植によりムコ多糖症の中樞神経障害が改善することは臨床で知られている。よって今回はヒト骨髄細胞を標的とした遺伝子導入を試みた。 β -glucuronidase を発現する組換えレトロウイルスベクターを正常ヒト臍帯血より精製した CD34+細胞に感染させ 67.8% の CFU-GM に遺伝子導入できた。また LTCIC (long term culture initiating cell) へも 35% の効率で遺伝子導入に成功した。

2) 遺伝性代謝異常症のうち，スフィンゴリピドーシスである Niemann-Pick 病 (NPD) 及び Gaucher 病 (GD) の日本人症例における遺伝子変異の特徴並びに臨床症状との相関について検討した。NPD-A 型 (神経型) のスフィンゴミエリナーゼ遺伝子において E258X 変異が homoallelic に，NPD-B 型 (非神経型) は E245Q 変異と fsP626 変異の com-

pound heterozygote であった。これら 3 つの変異は従来報告のない新しい変異であった。通常予後良好である GD-タイプ 1 (慢性非神経型) の死亡例 5 例について検討した結果、肝及び呼吸器合併症そして S366G 変異が予後不良の因子であることを明らかにした。神経型 GD17 例の遺伝子変異分布を検討した結果、日本人と欧米人では全く異なることを明らかにした。また 1447-1466 20 bp 欠失変異が重症型を呈することを明らかにした。

III. 神経細胞の分化と成長の分子制御

NGF/NGFR カスケードの神経細胞における発現調節機構を検討した。NGF 受容体 (trkA) はレチノイン酸によって転写レベルでその発現が誘導された。発現誘導された trkA は機能的であり、神経細胞に対する NGF の短期応答性を増強させた。しかし、NGF の長期投与は逆に trkA 蛋白の分解を亢進することによって、その発現を抑制した。

IV. 糖尿病の分子生物学的解析

Turner 及び Klinefelter 症候群などの aneuploidy における X 連鎖遺伝子の量補正機構が不完全であることを転写レベルで同定した。また II 型糖尿病とインスリン抵抗性における TNF- α 及び leptin 遺伝子の発現を、マウス脂肪細胞を用いて検討した。さらにインスリン抵抗性の発現機構としてインスリン抵抗性ととも mRNA レベルの変化する遺伝子を differential display 法により同定した。

V. 糸球体腎炎の遺伝子治療法の開発

炎症部位に発現する接着分子のリガンドを強制発現させた骨髄由来細胞を担体とし、炎症を起こした糸球体に特異的に遺伝子を導入する方法を確立、実験腎炎モデルを使用したその有効性を検討中である。

VI. 原発性肝細胞癌に対する遺伝子治療の基礎研究

原発性肝細胞癌に対する遺伝子治療を最終目標として、臨床応用に重要な gene delivery に関する基礎実験、肝癌モデルを使用した suicide gene 導入による抗腫瘍効果の検討を現在行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Learish R, Ohashi T, Robbins P, Bahnson A, Boggs S, Patrene K, Schwartz B, Gieselmann V, Barranger JA. Retroviral gene transfer and sus-

tained expression of human arylsulfatase A. *Gene Ther* 1996; 3: 343-9.

- 2) Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Clinical and genetic studies of five fatal cases of Japanese Gaucher disease type 1. *Acta Paediat Jpn* 1996; 38: 233-6.
- 3) Ida H, Rennert OM, Kawame H, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Mutation screening of 17 Japanese patients with neuropathic Gaucher disease. *Hum Genet* 1996; 98: 4294-6.
- 4) Ohashi T, Watabe K, Uehara K, Sly WS, Vogler C, Eto Y. Adenoviral-mediated gene transfer and expression of human beta-glucuronidase gene in the liver, spleen, and central nervous system in MPS VII mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1287-92.
- 5) Aoki K, Saiki S, Yoshimura K. Ectopic ossification in human idiopathic pulmonary fibrosis and murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Jikeikai Med J* 1996; 43: 191-205.
- 6) 安斎千恵子, 吉村邦彦. びまん性汎細気管支炎患者における CFTR 遺伝子の塩基変異に関する解析. *慈恵医大誌* 1996; 111: 909-18.
- 7) 田辺 修, 清水 歩, 吉村邦彦. びまん性汎細気管支炎症例における CC10 遺伝子の構造と発現に関する研究. *慈恵医大誌* 1997; 112: 99-107.
- 8) Yokoo T, Kitamura M. Opposite, binary transcriptional regulation involved in IL-1-mediated stromelysin expression in rat mesangial cells. *Kidney Int* 1996; 50: 894-901.
- 9) Yokoo T, Kitamura M. Gene transfer of interleukin-1 receptor antagonist into the renal glomerulus via a mesangial cell vector. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 883-8.
- 10) Utsunomiya Y, Omura K, Yokoo T, Imasawa T, Kawamura T, Abe A, Hirano K, Mitarai T, Maruyama N, Sakai O. Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) enhances proteinuria and recruitment of macrophages into the glomerulus in experimental murine nephritis. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 286-96.
- 11) Kitamura M, Burton S, Yokoo T, Fine LG. Gene delivery into the renal glomerulus by transfer of genetically engineered, autologous mesangial cells. *Exp Nephrol* 1996; 4: 56-59.

II. 総説

- 1) 衛藤義勝. アポトーシスと小児科疾患. *小児診療* 1996; 59(11): 1814-1817.

- 2) 衛藤義勝. 遺伝子治療と進め方. 発達障害研 1996; 18(2): 48-53.
- 3) 衛藤義勝. 先天代謝異常症. からだの科学 1996; 191: 62-67.
- 4) 衛藤義勝. 遺伝子治療のアウトライン. 治療 1996; 78(5): 28-32.
- 5) 衛藤義勝. 遺伝子治療の理論と臨床的展開—遺伝子治療. 医のあゆみ 1996; 642-645.
- 6) 衛藤義勝. リソソーム病の遺伝子治療—遺伝子治療. 医学のあゆみ 1996; 660-662.
- 7) 衛藤義勝. 遺伝子治療の臨床応用の実際. 特集小児臨床と遺伝子治療. 小児臨 1996; 49(12): 2643-2650.
- 8) 大橋十也. ロイコジストロフィー. 増刊特集小児疾患の病態生理. 小児内科 1996-7; 28(増刊): 29.
- 9) 大橋十也. ムコ多糖症. 特集小児臨床と遺伝子治療. 小児臨 1996; 49(12): 2683-88.
- 10) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 青木 薫. 遺伝性呼吸器疾患. 治療, 1996; 78: 2215-2223.
- 11) 吉村邦彦. 遺伝子治療の現状と将来: 遺伝性呼吸器疾患に対する遺伝子治療. 日臨免疫会誌 19: 645-50, 1996.
- 12) 吉村邦彦, 清水 歩, 田辺 修. Cystic fibrosis と鼻・副鼻腔. 日胸臨, 1996; 55(増刊号): S161-9.
- 13) 吉村邦彦, 内田和宏. 気道上皮細胞への遺伝子導入. 小児科臨床, 1996; 49: 2631-42.
- 14) 佐々木敬, 根本昌実, 溝渕杏子, 田嶋尚子, 橋本信也. PCR を用いた遺伝子型および遺伝子発現の解析. 生物物理化学 1996; 40: 305-8.
- 15) 溝渕杏子, 佐々木敬, 根本昌実, 池田義雄. 糖尿病の最新情報—糖尿病の分子メカニズム. 周産期医 1996; 26: 323-8.

III. 学会発表

- 1) 大橋十也, 大石公彦, 斎藤 泉, 衛藤義勝. Sly 病の遺伝子治療にむけて. 第 99 回日本小児科学会, 熊本, 1996 年 4 月.
- 2) Ohashi T, Kobayashi H, Uehara K, Eto Y. Adenoviral mediated gene transfer and expression of human β -glucuronidase gene in the liver, spleen and central nervous system in MPS VII mice. The Second Annual Meeting of Japanese Society of Gene Therapy. Tokyo. June 1996.
- 3) Ida H and Eto Y. Clinical and genetics features of Japanese patients with Gaucher disease. The American Society of Human Genetics 46th Annual Meeting, San Francisco. October 1996.
- 4) 大橋十也. 遺伝子治療シンポジウム「遺伝病の遺伝子治療」: Sly 病の遺伝子治療. 第 39 回日本先天代謝異常学会—遺伝病先端医学公開フォーラム, 東京, 1996

年 11 月.

- 5) 衛藤義勝. 会長講演: Challenge to Neurodegenerative Disorders: Prospect of Future. 第 39 回日本先天代謝異常学会. 東京. 1996 年 11 月.
- 6) 安斎千恵子, 吉村邦彦, 青木 薫, 田辺 修, 藤田次郎, 北条聡子, 岡野 弘, 衛藤義勝. 慢性気道炎症性疾患における CFTR 遺伝子変異 D979A に関する解析. 第 36 回日本胸部疾患学会総会. 宇都宮. 1996 年 4 月.
- 7) Aoki K, Yoshimura K, Eto Y, Tai H, Okano H. Ectopic ossification and expression of the genes for bone morphogenetic proteins in the murine fibrotic lung caused by exposure to bleomycin. American Lung Association-American Thoracic Society 1996 International Conference. New Orleans, Louisiana. May 1996.
- 8) 田辺 修, 清水 歩, 安斎千恵子, 青木 薫, 衛藤義勝, 吉村邦彦. びまん性汎細気管支炎症例における CC10 遺伝子の構造解析. 第 69 回日本生化学会大会—第 19 回日本分子生物学会年會合同年會. 札幌. 1996 年 8 月.
- 9) 吉村邦彦. シンポジウム「遺伝子治療の現状と将来」—遺伝性呼吸器疾患に対する遺伝子治療—. 第 24 回日本臨床免疫学会総会. 東京. 1996 年 9 月.
- 10) 佐々木敬, 根本昌実, 溝渕杏子, 岡村勝重, 田嶋尚子, 酒井 紀. ターナー症候群における 2 型糖尿病遺伝子と X 染色体の不活性化機構. 第 39 回日本糖尿病学会年次学術集會. 福岡. 1996 年 5 月.
- 11) Yokoo T and Kitamura M. c-Jun/AP-1 is a critical determinant of redox-mediated programmed cell death in cultured rat mesangial cells. 29th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. New Orleans. November 1996.
- 12) Yokoo T and Kitamura M. The inflammatory cytokine IL-1b affects intrinsic cytoprotective machinery and sensitizes glomerular cells to oxidant-initiated apoptosis. 29th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. New Orleans. November 1996.

IV. 著 書

- 1) 衛藤義勝. Niemann-Pick 病. 井村裕夫ほか編. 神経・筋疾患. 5 代謝性・中毒性神経疾患. 東京: 中山書店, 1996: 48-58.
- 2) 衛藤義勝. Zellweger 症候群. 井村裕夫ほか編. 神経・筋疾患. 5 代謝性・中毒性神経疾患. 東京: 中山書店, 1996: 73-5.
- 3) 吉村邦彦. 嚢胞性線維症の保因者スクリーニング. 遺伝子診療'96 (遺伝子診療研究会第 2 回学術集會記

録). 東京: 医学書院, 1996: 63-6.

4) 大橋十也, 遺伝子治療 Q & A. 東京: 医薬ジャーナル社, 1996.

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
講師: 本間 定 (兼任)	腫瘍免疫に於ける抗原呈示細胞機能の検討

研究概要

1. 腫瘍免疫

A. 養子免疫療法:

患者の末梢血から T-リンパ球を分離して, IL-2 等のリンホカインにより刺激して, 腫瘍特異的な細胞傷害性のリンパ球を培養条件下で大量に増やし, これをもとの患者に戻すことによって抗腫瘍効果を期待する方法を LAK 療法 (Lymphokine-activated Killer cells) と呼んでいる。本 LAK 療法で効率的に細胞傷害性の T リンパ球を特異的に増殖させる方法論の確立を目指して, 研究を続けている。結果, 採血後の初期段階で, モノクローナル抗体 OKT3 (CD3 抗体) で細胞を濃縮精製し, 各種の細胞増殖因子添加の効果を検討して来た。この内で殊に IL-12 に注目して, 検討している。動物実験のレベルでは従来法と比較して, 顕著な有効性を示唆する結果を得ている。この中には移植した脳腫瘍細胞の完全な消失例を含む好結果である。

B. 悪性腫瘍のワクチン療法:

a) 悪性腫瘍の免疫療法の開発

ハーバード大学・医・ダナハーバー癌研究所 Dr. Kufe との共同研究として, 樹状細胞 (Dendritic Cell) と腫瘍細胞を細胞癒合させることにより, 担癌宿主の免疫反応系を刺激, 活性化して CTL を誘導し, 動物モデルの実験では転移腫瘍の完全消失の結果を得ることに成功した (Nature Med. 3,558; 1997. Nature. 388,626; 1997)。上記の方法を追試, 再現し, さらにヒト末梢血由来の樹状細胞の分離培養法確立に成功した。

2. 抗腫瘍薬・放射線照射による細胞周期分布への影響とアポトーシス

悪性腫瘍の治療がどのように細胞死を誘導してい

くかについて白血病・肺癌細胞について検討している。大量の薬剤投与では早期からアポトーシスに陥る細胞が存在し、これに平行して caspase 3 (CPP32) 活性が上昇するが、caspase 1 (ICE) 活性は検出できなかった。これらのアポトーシス関連タンパクは細胞に複数用意されており、薬剤投与を契機に活性化されると考えられた。しかし、そのような細胞集団にも元の細胞周期回転を持続し得る細胞周期関連遺伝子及び遺伝子産物の発現が残存しており、細胞周期とアポトーシスの関連は一元的ではないと予想された。一方、低濃度の薬剤暴露では細胞周期上 G2/M 期に集中し、このチェックポイントで回転が停止されていることが示唆された。暴露が持続すると細胞は G2 期からアポトーシスに進展した。G2 期から M 期にかけては cyclin B-cdc2 complex が調節の中心に位置しており、今後この点に注目し DNA 損傷の感知・G2 期の停止・アポトーシスに至る経路を検討していく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takeyama H, Hosoya T, Mori Y, Watanabe M, Kisaki H, Ohno T, et al. Production of a Novel Monoclonal Antibody, JT-95, Which Can Detect Antigen of Thyroid Carcinoma. *Cancer Research* 1996; 56: 1817-22.
- 2) Nakamura M, Okada H, Sasaki H, Yoshida K, Terada M, Ohno T, et al. Quantification of the CD55 and CD59, Membrane Inhibitors of Complement on HIV-1 Particles as a Function of Complement-Mediated Virolysis. *Microbiol. Immunol.*, 1996; 40(8): 561-7.
- 3) Yamada H, Iwase S, Nagai M, Nemoto T, Sekikawa T, Horiguchi-Yamada J, et al. Herbimycin A down-regulates messages of cyclinD1 and c-myc during erythroid differentiation of K562 cells. *Int J Hematol* 1996; 65: 31-40.
- 4) 銭谷幹男, 高橋宏樹, 都野晋一, 新 智文, 深田弘幸, 戸田剛太郎, ほか. 肝炎ウイルス感染における Liver Autoreaction. *日本臨床免疫学会雑誌* 1996; 19: 614-7.
- 5) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己抗体陽性 C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法. *肝臓* 1997; 38: 190-1.
- 6) Okuaki Y, Miyazaki H, Zeniya M, Ishikawa T, Ohkawa Y, Toda G, et al. Splenectomy-reduced hepatic injury induced by ischemia/reperfusion in

the rat. *Liver* 1996; 16: 188-94.

- 7) Ohkawa Y, Takahashi H, Zeniya M, Aizawa Y, Sakaguchi M, Toda G. Changes of serum level of IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) in the patients with type C chronic hepatitis during interferon therapy. *Int, Heptol Comm* 1996; 5: 274-581.
- 8) 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-Dimethoxy-3-methyl-1,4-benzoquinonyl)]-2-nonyl propenoic acid の効果. *医学と薬学* 1996; 34: 703-9.
- 9) 都野晋一, 銭谷幹男, 高橋宏樹, 安部 宏, 大谷真也, 戸田剛太郎, ほか. C 型慢性肝炎患者末梢血単核球の B 細胞機能に関する検討. *消化器と免疫* 1996; 33: 138-41.
- 10) 本間 定, 唐沢達信, 川辺朋信, 島田青佳, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, ほか. S 遺伝子変異株が検出され急性増悪後に Hbs 抗原が持続陰性化した pre-S 変異型 B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 1996; 37: 632-7.
- 11) Kikuchi T, Nakahara S, Abe T. Granulocyte colony-stimulating factor production by astrocytoma cells and its effect on tumor growth. *Journal of Neuro-Oncology* 1996; 27: 31-8.

II. 総 説

- 1) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎と C 型肝炎. *C 型肝炎*. 林, 清澤編. 医学書院. 東京. 1966: 149-57.
- 2) Takahashi H, Zeniya M. The Japanese animal models of autoimmune hepatitis. In McFarlane IG, Williams R, eds. *Molecular basis of autoimmune Hepatitis*. RG Landes Co 1996: 165-76.
- 3) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎. *今日の治療指針 1997*. 医学書院. 1997: 409-10.
- 4) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎分類. *メディカル用語ライブラリー肝炎・肝硬変・肝癌*, 実験医学別冊 1996: 108-9.
- 5) 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. *BIOclinica* 1996; 1: 109-13.
- 6) 銭谷幹男. 肝と免疫. *Annual Review 消化器* 1996. 中外医学社. 1996: 206-10.
- 7) 銭谷幹男. 臨床医の処方と注射: 原発性胆汁性肝硬変 (原発性硬化性胆管炎). *臨床医* 1996; 22: 1234-5.
- 8) 銭谷幹男: 抗 Fas 抗体依存性アポトーシス. *Medical Tribune* 1996; 29: 9-10.
- 9) 銭谷幹男: 自己免疫性肝炎と C 型肝炎. *肝臓病学の進歩* 1996; 22: 42-50.
- 10) 銭谷幹男. G 型肝炎. *日本医師会雑誌*.

III. 学会発表

- 1) 山田 尚, 岩瀬さつき, 中田秀二, 高原 忍, 関川哲明, 山田順子, ほか. Herbimycin A は K562 の分化誘導過程で Cyclin D1 を一過性に抑制する. 第 58 回日本血液学会. 宇都宮. 4 月.
- 2) Yoshida K, Nakamura M, Ohno T. Generation and characterization of the immune-escape mutant by human immunodeficiency virus type-1 from neutralizing monoclonal antibody NM-01 in vitro. Retroviruses, Cold Spring Harbor. NY. May.
- 3) 菊池哲郎, 常喜達裕, 阿部俊昭, 大野典也. マウスグリオーマモデルにおけるインターロイキン 12 の抗腫瘍作用. 脳と免疫研究会. 佐賀. 6 月.
- 4) Namiki Y, Takahashi T, Ohno T. Tumor Selective Gene Transduction by Intraperitoneal Administration of Cationic Liposomes. The 2nd Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo. Jun.
- 5) Takahashi T, Namiki Y, Ohno T. THE EFFECT OF TUMOR NECROSIS FACTOR IN RADIATION COMBINED GENE THERAPY USING EGR-1 PROMOTER. The 2nd Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy. Tokyo. Jun.
- 6) 馬目佳信, 高橋 珠, 常喜達裕, 大野典也. シンポジウム 放射線感受性 Egr-1 プロモーターを使った癌遺伝子治療の可能性. 第 55 回日本癌学会総会. 横浜. 10 月.
- 7) 渡辺美智子, 千種美好, 斎藤三郎, 佐々木敬, 田中寿子, 大野典也, ほか. 樹立細胞株への IL-2, B7 遺伝子導入と細胞に及ぼす影響. 第 55 回日本癌学会総会. 横浜. 10 月.
- 8) 山田 尚, 岩瀬さつき, 山田順子. K562 細胞の赤芽球への分化誘導と細胞周期関連遺伝子の関連. 第 55 回日本癌学会. 横浜. 10 月.
- 9) Kikuchi T, Joki T, Abe T, Ohno T. Induction Of Effective Antitumor Immunity Using B7 Transfection In Mouse Glioma Model. The Second Congress of the European Association for Neuro-Oncology. ビュルツブルグ. 10 月.
- 10) 馬目佳信, 高橋 珠, 国枝武彦, 常喜達裕, 大野典也. シンポジウム 悪性腫瘍のアデノウイルスベクター系による放射線-遺伝子治療法開発に向けて. 第 3 回遺伝子治療研究会ワークショップ. 東京. 11 月.
- 11) 伊藤 潔, 山田順子, 岩瀬さつき, 根本 忠, 高原忍, 山田 尚, ほか. 慢性リンパ性白血病におけるアポトーシス関連遺伝子の発現. 第 38 回日本臨床血液学会. 大宮. 11 月.
- 12) 渡辺美智子, 千種美好, 斎藤三郎, 佐々木敬, 濱田洋文, 大野典也, ほか. IL-2 および B7-1 遺伝子導入によって起こる腫瘍細胞の形態変化と産生腫瘍マーカーの分泌抑制. 第 1 回癌特異的免疫療法研究会. 東京. 1 月.
- 13) 福味禎子, 山田順子, 岩瀬さつき, 永井 誠, 溝呂木ふみ, 田中照二, ほか. Etoposide による細胞周期およびアポトーシス関連遺伝子の発現変化. 第 56 回日本血液学会. 京都. 3 月.
- 14) Zeniya M, et al. Immunological differences between chronic hepatitis C (CHC) and B (CHB) IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver diseases. Rome.
- 15) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎と自己免疫現象を示す C 型慢性肝炎の異同および治療に関する検討. DDW (パネルディスカッション). 神戸.
- 16) 銭谷幹男, 戸田剛太郎, ほか. 肝炎ウイルス感染における liver autoreaction. 第 24 回日本臨床免疫学会シンポジウム. 東京.
- 17) Zeniya M, Watanabe F, Urano Y, Kato A, Toda G. UDCA-EQUIVALENT INCREASE IN BILIRUBIN SECRETION BY FOLINIC ACID ON CHOLESTASIS.
- 18) 都野晋一, 銭谷幹男, 高橋宏樹, 安部 宏, 大谷真也, 戸田剛太郎, ほか. C 型慢性肝炎における末梢血単核球の免疫グロブリン産生能の検討. 第 1 回消化器免疫学会. 京都.
- 19) 安部 宏, 大川康彦, 高橋宏樹, 相沢良夫, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, ほか. C 型慢性肝炎のインターフェロン治療効果予測因子としてのインターロイキン-1 レセプターアンタゴニストの意義. 第 38 回日本消化器病学会大会プレナリーセッション. 横浜.
- 20) 安部 宏, 奥秋 靖, 島田紀朋, 蔵本 暁, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, ほか. C 型慢性肝炎患者における上腹部リンパ節腫大の臨床的意義. 肝臓学会第 31 回東部会, 一般演題. 東京.

分子細胞生物学研究部門

教授：田中 寿子	病理分野の細胞生物学
講師：幡場 良明	細胞，組織の微細立体構造
講師：小幡 徹	内分泌学，生化学
講師：石岡 憲昭	タンパク質化学，神経化学
講師：佐々木博之	細胞生物学，構造生物学

研究概要

I. Cytokine 遺伝子導入による腫瘍特異的 CTL の誘導

ヒト腺癌細胞株に B7-1, IL2 遺伝子を導入し，腫瘍特異的 CTL の誘導を試みた。

その結果 IL2+/B7+ 癌細胞は免疫原性が高いことが *in vitro*, *in vivo* の実験系で証明された。しかし遺伝子導入細胞にはしばしば細胞生物学的異常が観察され，癌ワクチンとしての使用には不相当と考えられた。

II. 哺乳動物脾臓の走査電顕的検討

各種哺乳動物の脾臓の立体的微細構築に関する比較解剖学的研究の一環として，ブタの脾臓を走査電顕的に検討した。ブタの脾臓は莢組織の発達がよく，白脾髄の周囲を取り囲むように多数存在するのが特徴的で，莢組織のほぼ中央を貫く莢毛細血管の内皮細胞は紡錘状形で内腔に突出し，内皮細胞間には約数 μm の小孔が莢網腔に開いており，この小孔より滲出したと思われる赤血球や血小板が莢網腔に多数集簇し，莢組織の周囲は有孔性の隔壁 (septum) で囲まれていた。赤脾髄は脾洞の発達が悪く，殆ど細網組織の立体的網目だけからなり，散在性にみられる脾洞は吻合に乏しく，その内壁は不規則なひろがりを持った内皮細胞で覆われ，外壁には細網細胞の突起が付着しており，その壁には脾索腔に通じる約 1~10 数 μm の大小類円形の孔が多数不規則に認められた。脾洞の起始部は脾索細網組織の網目の一部が巾を増し，脾索腔を囲んで管状或いは漏斗状の配列をとることによって始まり，可成り短い走行で脾髄静脈に連絡移行していた。大部分の脾索毛細血管の末梢は漏斗状或いは管状に脾索細網組織に連続移行して開放性に終るのが認められたが，一部脾索毛細血管の末端部が直接脾洞に連続移行していると思われる閉鎖性構造が認められた。

これらの結果から脾索毛細血管末端の大部分は開放性の構造を持つと考えられるが，一部閉鎖性の流路をとる可能性も示唆された。

III. ヒト培養肥満細胞を用いたアレルギー反応機構に関する研究

ヒト臍帯血単核球より幹細胞因子 (StemCell-Factor, c-kit ligand) を用いて培養肥満細胞系を作った。この細胞を用いて試験管内でアレルギー反応の実験を行ない，この培養肥満細胞系がヒト肥満細胞のモデルとして利用できることを明らかにした。

この培養肥満細胞はヒスタミンを含有し (7.18 ± 1.33 pg/cell)，ヒトミエローマ IgE で感作後，抗ヒト IgE 抗体で刺激を行なうと数分後から放出し，10 分には約 30% の含有ヒスタミンを放出する。同様にしてプロスタグランジン D2 について調べてみると，ヒスタミンより少し遅れて産生され，30 分で約 700 pg/10⁴cell の PGD2 を産生することが判った。阻害剤を用いた実験でこの PGD2 産生の内，COX-1 と COX-2 が約半々に働いていることが判り，ヒトのアレルギー反応の解析実験または，モデル実験の系として有用であることが判った。

これらを用いて種々の抗アレルギー薬の効果を見たところサイクロオキシゲナーゼ阻害剤と β ブロック剤が既報より 10³~10⁴ 倍低濃度で作用することが判り，組織より消化酵素を用いて調製していた今までの肥満細胞の実験より生理的な条件で実験が出来ることが判った。

IV. 虚血性脳ストレスにおける神経細胞保護作用の分子メカニズム

免疫抑制剤 FK506 が脳虚血に対して神経細胞の保護作用を示す。そこで，神経細胞保護作用の分子メカニズムを明らかにすることを目的として虚血脳タンパク質の動態を解析した。虚血性ストレスにより脳内 PPIase の活性が上昇し，FK506 投与により活性が明らかに阻害されたことから，免疫系同様にカルモデュリン-カルシニューリン系の関与が強く示唆された。カルモデュリンをリガンドとしたアフニティクロマトグラフィにより得られたタンパク質のウエスタンブロッティング法により分子量 (MW) 14,000, 80,000 及び 100,000 のタンパク質が抗 FKBP12 抗体により検出された。一方リン酸化タンパク質の分析により MW 55,000 及び 78,000 のタンパク質は，FK506 非存在下では検出されなかったが存在下ではリン酸化されていた。このことは FK506-PPIase の複合体によりカルシニューリンのホスファターゼ活性が阻害されたためとも考えられ，カルシニューリンのターゲットタンパク質の可能性が示唆された。

V. レトロウイルス産生・放出における宿主細胞内アクチンおよびミオシンの役割

宿主細胞内におけるレトロウイルスの産生・放出にアクチンとミオシンが重要な機能を果たしていることを検証した。HIV-1 感染 T-リンパ球系および単球系培養細胞において、wortmannin による MLCK 抑制あるいは mycalolide B によるアクチン脱重合がウイルスの放出を抑えることを確かめた。さらに感染細胞において、ミオシンはウイルス出芽部位に局在していること、アクチンは細胞辺縁部に存在することを確認した。また感染細胞の MLCK を wortmannin により抑制しても、ウイルスの膜タンパク質 gp120 やコアタンパク質 p24 は宿主細胞の形質膜へ到達し膜上で出芽の形態をとるが、放出されないことなどから、ウイルスの出芽・放出にはアクチン・ミオシン連関が重要な働きをすることが推測された。一方 mycalolide B によるアクチンの脱重合によって、ウイルスの膜タンパク質やコアタンパク質は細胞膜まで到達できずに細胞内で大きな集塊を作っているのが観察され、ウイルス構成成分の宿主細胞内輸送や組み立てにはアクチン自体の重合・脱重合が重要な役割を果たしているものと思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Koike R*, Nishimura T* (*Tokyo Metropolitan Inst. Med. Sci.), Yasumizu R (Kansai Med. Univ.), Tanaka H, Hataba Y, Watanabe T (Inst. Med. Sci. Tokyo Univ.), Miyawaki S (Nippon Shinyaku Co. Ltd.) and Miyasaka M*. The splenic marginal zone is absent in alymphoplastic aly mutant mice. *Eur. J. Immunol.* 1996; 26: 669-75.
- 2) Tanaka H, Hataba Y, Saito S, Fukushima O and Miyasaka M* (*Osaka Univ.). Phenotypic characteristics and significance of reticular meshwork surrounding splenic white pulp of mice. *J Electron Microsc.* 1996; 45: 407-416.
- 3) Obata T, Nagakura T* (Pediatrics), Kambe M (Dermatology), Masaki T*, Maekawa K*, and Yamashita K (Nippon Kayaku). IgE-anti IgE-induced prostaglandin D2 release from cultured human mast cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996, 225-1015-20.
- 4) Kurosu Y*, Murayama K**, Shindo N** (**Juntendo Univ.), Shisa Y* (*Nihon Bunko Co. Ltd.), Ishioka N. Optical resolution of phenylthiohydantoin-amino acids by capillary electrophoresis and identification of the phenylthiohydantoin-D-amino acid residue of [D-Ala2]-methionine enkephalin. *J Chromatogr* 1996; 752: 279-286.
- 5) Nakamura M, Okada H* (*Nagoya City Univ.), Sasaki H, Yoshiada K, Kamada M, Okada N** (**Fukuoka Univ.), et al. Quantification of the CD55 and CD59, membrane inhibition of complement on HIV-1 particles as a function of complement-mediated virolysis. *Microviol Immunol* 1996; 40: 561-567.

II. 学会発表

- 1) 千種美好, 斎藤三郎, 渡辺美智子, 藍沢茂雄, 田中寿子. IL2 および B7 遺伝子導入の腫瘍細胞形態におよぼす影響. 第 85 回日本病理学会総会. 東京. 4 月.
- 2) 幡場良明. 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. 第 52 回電子顕微鏡学会学術講演会. 東京. 5 月.
- 3) 石岡憲昭, 久原映子, 小暮太郎, 斎藤 充. ヒト神経芽細胞腫 IMR32 細胞の突起伸長に伴う膜タンパク質の変動. 第 69 回日本生化学会. 北海道. 8 月.
- 4) 黒須泰行*, 村山季美枝**, 進藤典子** (**順天堂大), 志佐桂子* (*日本分光), 石岡憲昭. キャピラリー電気泳動による PTH-アミノ酸の光学分割とペプチド中の D 型アミノ酸の同定. 第 69 回日本生化学会. 北海道. 8 月.
- 5) 幡場良明. 微生物試料の断面剖出法. 日本電子顕微鏡学会. SEM 研究部会. SCAN TECH, 96. 箱根. 9 月
- 6) 小幡 徹, 山岡聖典, 都丸慶子, 永倉俊和, 前川喜平, 山下幸和. イソプロスタノ(8-epi PGF₂α)の測定法の開発とその生物学的意味. 第 21 回日本医用マスペクトル学会 9 月 大阪 [医用マスペクトル学会講演集 1996, 21: 227-230.]
- 7) 永倉俊和, 小幡 徹, 山下幸和, 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 PGD₂, 9α-11β PGF₂ の遊離. 第 45 回日本アレルギー学会 10 月
- 8) 石岡憲昭, 久原映子, 小暮太郎. ヒト神経芽細胞腫 IMR32 細胞の突起伸長に伴う膜タンパク質の変動とリン酸化. 第 39 回日本神経化学会. 横浜. 10 月 [神経化学 1996; 35: 588-589]
- 9) 石岡憲昭, 大西忠博(関東通信病院), 久原映子, 斎藤 充, 小暮太郎, 上坂伸宏(日本医大). メカニカルストレスによる赤血球変形能と膜タンパク質の変化. 第 47 回日本電気泳動学会総会. 秋田. 10 月.
- 10) Tanaka H, Hataba Y, Saito S. Phenotypical characteristics and significance of reticular meshwork surrounding splenic white pulp of mouse;

International Society of Leukocyte Biology. Verona. Oct.

- 11) Sasaki H, Nakamura M, Ohno T, Fusetani N*, Karaki H*, Nonomura Y* (*Tokyo univ.) Actin-myosin interaction plays an important role in HIV-1 transport and release processes in host cells. VIth Int. Cong. on Cell Biology. San Francisco. Dec.

分子遺伝学研究部門

講師：山田 尚 血液学，分子腫瘍学

研究概要

I. 悪性腫瘍の成因に関する研究

悪性腫瘍の成因は遺伝子変異に伴う増殖・細胞死の調節破綻に起因している。どのような異常が各悪性腫瘍に認められ、臨床的な意義を有するかを明らかにする事を目的にしている。特に造血器腫瘍について、細胞周期関連遺伝子・アポトーシス関連遺伝子の変異と疾患特異性について検討している。

II. 悪性腫瘍の治療に関する研究

化学療法は外科的療法・放射線療法と共に悪性腫瘍治療の柱である。しかし抗悪性腫瘍薬の作用は単純にDNAの合成を抑制するのみではないようである。情報伝達系やDNA修復系との関連で様々な刺激を発生し、結果として細胞死を誘発している。その機序をより正確に明らかにする事は薬剤の効果の増強と耐性の克服につながる。そこで代表的な抗腫瘍薬の遺伝子発現に与える影響を検討している。

III. インターフェロンの増殖抑制機序の研究

インターフェロンは慢性骨髄性白血病などに極めて有効である事が示されている。しかし、その増殖抑制機序は不明な点が多い。感受性株と耐性株を用い、インターフェロンの情報伝達経路よりその機序を明らかにする事を試みている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamada H, Iwase S, Nagai M, Nemoto T, Sekikawa T, Takahara S, Nakada S, Furukawa Y, Horiguchi-Yamada J. Herbimycin A down-regulates messages of cyclin D1 and c-myc during erythroid differentiation of K562 cells. Int J Hematol. 1996; 65: 31-40.

II. 学会発表

- 1) 関川哲明, 越智慶子, 岩瀬さつき, 藤川 透, 稲葉敏, 佐野茂顕, 山崎泰範, 山田順子, 田中信夫, 山田 尚. HL60の増殖に対するRetinoic AcidとInterferonの併用効果について. 第58回日本血液学会. 宇都宮. 4月.
- 2) 山田 尚, 岩瀬さつき, 中田秀二, 高原 忍, 関川

哲明, 根本 忠, 山崎泰範, 山田順子, 古川雄祐.
Herbimycin A は K562 の分化誘導過程で Cyclin D1
を一過性に抑制する. 第 58 回日本血液学会. 宇都宮. 4
月.

3) 山田 尚, 岩瀬さつき, 山田順子. K562 赤芽球への
分化誘導と細胞周期, 細胞周期関連遺伝子の関連. 第
55 回日本癌学会. 横浜. 10 月.

4) 岩瀬さつき, 古川雄祐, 菊池次郎, 北川誠一, 山田
順子, 山田 尚. インターフェロン耐性パーキトリン
腫瘍 Daudi 細胞における ICE 発現誘導の欠損. 第
55 回日本癌学会. 横浜. 10 月.

5) 高原 忍, 稲葉 敏, 伊藤 潔, 河野 毅, 関川哲
明, 越智慶子, 中田秀二, 根本 忠, 山田順子, 山崎泰
範, 山田 尚. 造血器腫瘍患者における抗生剤不応性
有熱例に対する Fluconazole の臨床効果の検討. 第 38
回日本臨床血液学会. 大宮. 11 月.

6) 伊藤 潔, 山田順子, 岩瀬さつき, 河野 毅, 根本
忠, 中田秀二, 関川哲明, 高原 忍, 藤川 透, 佐野茂
頭, 山崎泰範, 山田 尚. 慢性リンパ性白血病における
アポトーシス関連遺伝子の発現. 第 38 回日本臨床血液
学会. 大宮. 11 月.

7) 根本 忠, 伊藤 潔, 河野 毅, 関川哲明, 高原 忍,
中田秀二, 藤川 透, 岩瀬さつき, 稲葉 敏, 山田順子,
山崎泰範, 山田 尚. 初診時に血小板減少を呈し自家
骨髄移植を施行した縦隔原発びまん性硬化型悪性リン
パ腫の 1 例. 第 38 回日本臨床血液学会. 大宮. 11 月.

8) 河野 毅, 岩瀬さつき, 根本 忠, 高原 忍, 山崎
泰範, 山田順子, 山田 尚, 古川雄祐, 菊池次郎. 血小
板増多を伴う急性転化で発症し t(3; 12)(q26; p13)
の染色体異常を伴う CMMoL の一例. 第 38 回日本臨
床血液学会. 大宮. 11 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

講師: 今井 透 耳鼻科学, アレルギー学
(兼任)

研究概要

I. T 細胞エピトープを用いた抗原特異的免疫療法の確立

アレルゲン抽出液をアレルギー患者に繰り返し投与する減感作療法がアレルギー症状を改善し臨床的に有効であると報告されているが, アレルギー症状を改善するメカニズムは不明である。我々の研究から, 減感作療法の標的細胞は抗原特異的に反応する T 細胞であることが示唆された。最近, 主要アレルゲンのアミノ酸配列に基づいて明らかにされた T 細胞エピトープを含むペプチドがアレルギーの効果的な治療薬として応用できるかもしれないと提唱されている。そのために多くの重要なアレルゲンのヒト T 細胞エピトープが同定されてきた。ペプチド部分を用いた治療法は, 今までの抽出抗原を用いた減感作療法とは異なって, IgE 結合性が弱いため, より副作用の少ない抗原特異的免疫療法と考えられる。スギ花粉症の発症数は人口の一割以上と報告されており, T 細胞エピトープを含むペプチド部分を用いたスギ花粉症の抗原特異的治療法の開発が望まれている。そこで, 最初にヒト, マウス, ニホンザルにおいて, スギ花粉アレルゲンの T 細胞エピトープを同定した。興味あることに, いくつかのエピトープがこれら動物間で共通であった。次に, ペプチドによる予防効果, 治療効果をマウスを用いて検討した結果, T 細胞の反応性, IgE 応答性を抗原特異的に抑制することが判明した。

II. スギとヒノキ花粉アレルゲンの共通抗原性

スギとヒノキ花粉アレルゲン間に共通抗原部分の存在することが症状遷延化の一要因として考えられる。そこで, 共通抗原性の存在をアレルゲン感作マウス T 細胞の交差反応性の観点から検討した。この結果, 両者間には T 細胞によって認識される共通あるいは抗原特異的部位が存在するが, それらはマウスの系統によって異なることが判明した。次に, B 細胞レベルにおいても検討した結果, 抗体が認識する部位においても両者間に共通抗原部分の存在が示唆された。さらに, 共通抗原部分について, T 細胞エピトープの観点から詳細に解析した。その結果, 共

通エピトープ部位やそれぞれのアレルゲン特異的エピトープ部位の存在が明らかとなった。また、これらの部位は MHC や一部分のアミノ酸配列の違いにより異なる事が示唆された。一部のアミノ酸の違いが、T 細胞の抗原認識に与える影響について検討中であり、T 細胞をトランスに導くペプチドのモチーフについて解析している。

III. 末梢血単核球を用いた抗原特異的 T 細胞の反応性

患者末梢血を用いて抗原特異的 T 細胞の反応性を確認する系を確立した。すでにゼラチン、花粉、ダニ、OVA、PPD 抗原などについて様々な患者について病態と T 細胞の反応性について解析している。さらに、反応した T 細胞が分泌するサイトカインについても細胞内外のレベルで解析でき、どのような T 細胞が病態の発現にどのように関与しているのかわらかになろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Saito S, Hamada H, Watanabe N, Obata T, Katakura K, Ohtomo H. Eosinophil chemotactic activity in *Leishmania amazonensis* promastigotes. *Parasitol Res* 1996; 82: 485-9.
- 2) Saito S, Kuwashima N, Koizumi H*, Nomura T* (*Cent. Inst. Exp. Animal), Tanaka H, et al. In vivo function of homing receptors participating in lymphocyte recirculation: transfer analysis in SCID mice. *Pathobiology* 1996; 63: 305-13.
- 3) Tanaka H, Hataba Y, Saito S, Fukushima O, Miyasaka M. Phenotypic characteristics and significance of reticular meshwork surrounding splenic white pulp of mice. *J Electron Microscop* 1996; 45: 407-16.
- 4) Hashimoto M*, Kobayashi T*, Nigi H* (*Nippon Vert Animal Sci Univ), Saito S, et al. Response of Monkeys with Pollinosis to two major allergens of Japanese cedar pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 112: 88-92.
- 5) Matsuda H (Tokyo Univ. Agricul. and Technol), Watanabe N, Geba GP*, Sperl J* (*Yale Univ), Saito S, et al. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol* 1997; 9-3: 461-6.
- 6) 今井 透, 野原 修, 片山 昇, 遠藤朝彦, 齋藤三郎そのほか. T 細胞応答性を用いたスギ特異的減感作療法の効果判定. *アレルギー*1996; 45(11): 1172-80.
- 7) 山中 樹*, 綿谷靖彦*, 熊谷卓司* (*札幌小児感染免疫研), 千葉峻三(札幌医大小児科), 大野典子, 齋藤三郎そのほか. 予防接種副反応とゼラチンアレルギーに関する研究. *日医新報* 1997; 3795: 37-41.

II. 総説

- 1) 齋藤三郎, 山口浩史. スギ花粉. *アレルギー科* 1996; 2-6: 561-8.

III. 学会発表

- 1) 齋藤三郎. (シンポジウム) 花粉症患者の動向と予防, 治療: 発症要因と治療. 第 8 回日本アレルギー学会春期臨床大会. 横浜. 4 月. (アレルギー1996; 45: 199)
- 2) 山口浩史, 齋藤三郎, 岡野 弘, 小澤仁野, 今井 透, 森山 寛そのほか. 花粉症患者におけるヒノキ花粉抗原に対する免疫応答の地域性. 第 8 回日本アレルギー学会春期臨床大会. 横浜. 4 月. (アレルギー1996; 45: 279)
- 3) 野原 修, 今井 透, 実吉健策, 森山 寛, 齋藤三郎, 山口浩志そのほか. スギ花粉症患者血清を用いたスギ・ヒノキ花粉の共通抗原に関する検討. 第 8 回日本アレルギー学会春期臨床大会. 横浜. 4 月. (アレルギー1996; 45: 271)
- 4) 今井 透, 遠藤朝彦, 永倉仁史, 片山昇野原修, 齋藤三郎そのほか. スギ特異的減感作療法によるリンパ球応答性の低下(第 2 報). 第 8 回日本アレルギー学会春期臨床大会. 横浜. 4 月. (アレルギー1996; 45: 281)
- 5) 山中 樹*, 熊谷卓司*, 古川秀嗣*(札幌小児感染免疫研), 阪口雅弘**, 井上栄** (予研), 齋藤三郎そのほか. スナックキャンデーのグミに含まれるゼラチンによって発生したアナフィラキシー反応の 2 症例. 第 8 回日本アレルギー学会春期臨床大会. 横浜. 4 月. (アレルギー1996; 45-2.3: 332)
- 6) 齋藤三郎, 金月 勇, 山口浩志, 渡辺直熙, 谷口美文(林原生化研). スギ花粉がなぜ即時型アレルギーを引き起こすのか. 第 8 回日本アレルギー学会総会. 宇都宮. 10 月. (アレルギー1996; 45: 997)
- 7) 渡辺直熙, 齋藤三郎, 大友浩志. 実験的南米型皮フリーシュマニア症. 第 8 回日本アレルギー学会総会. 宇都宮. 10 月. (アレルギー1996; 45: 961)
- 8) 今井 透, 野原 修, 遠藤朝彦, 齋藤三郎, 金月勇そのほか. マウス T 細胞を用いた, 治療用スギ花粉エキスの検定の試み. 第 8 回日本アレルギー学会総会. 宇都宮. 10 月. (アレルギー1996; 45: 996)
- 9) 山口浩志, 齋藤三郎, 岡野 弘, 小澤 仁, 今井 透, 森山 寛そのほか. 花粉症患者血清中のヒノキ主要アレルゲン Chao 1 特異的 IgE 抗体に関する検討. 第 8 回日本アレルギー学会総会. 宇都宮. 10 月. (アレルギー1996; 45: 996)

ギー1996; 45: 1014)

- 10) 小林千鶴(日獣大), 阪口雅弘, 井上 栄(予研), 斎藤三郎, 井手 武(奈良医大) そのほか, スギ花粉症ニホンザルにおけるヒノキ花粉アレルギーに対する反応性, 第8回日本アレルギー学会総会, 宇都宮, 10月。(アレルギー1996; 45: 1014)
- 11) 斎藤三郎, 田中寿子, 今井 透, 栗本雅司(林原生化研), マウスおよびヒト T細胞が認識する Cry j1 エピトープの同定, 第26回日本免疫学会総会, 横浜, 11月。(日本免疫学会総会学術集会記録 1996; 26: 198)
- 12) 金月 勇, 斎藤三郎, 田中寿子, 谷口美文(林原生化研), T細胞の分化とエピトープ, 第26回日本免疫学会総会, 横浜, 11月。(日本免疫学会総会学術集会記録 1996; 26: 337)

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. トキソプラズマ胎内感染による大脳皮質低形成におけるアポトーシスの検討

トキソプラズマの胎内感染によって起こされる胎仔脳の主な病理変化は大脳皮質の低形成である。その形成機序を究明するためにアポトーシスの関与について検討した。トキソプラズマを妊娠5日のマウスの腹腔内に接種して得られた胎齢16日の胎仔6頭および同18日の16頭を用いた。対照群は生食水のみを接種した親マウスから得られた胎仔である。ホルマリン固定した大脳組織をパラフィン切片に作成しTUNEL法を行った。陽性細胞の算定は側脳室前角を通る前額断の前頭葉全域において核が染色された細胞を数えた。その結果, 陽性細胞はいずれの群でも脳室下層から中間層にかけて少数散見されたが, 脳室壁や皮質板にはみられなかった。陽性細胞数の平均値は胎齢16日で実験群が 0.67 ± 0.521 , 対照群が 1.44 ± 1.75 であり, 胎齢18日では実験群が 1.00 ± 1.71 , 対照群が 1.56 ± 1.32 であった。両群とも胎齢18日が高く, いずれの胎齢でも実験群が対照群より低かったが, t検定で両群に有意差は認められなかった。アポトーシスの亢進は中枢神経系の形成異常や変性疾患に関与することが想定され, 今後はアポトーシスの関連因子についても検討したい。

II. アデノウイルス・ベクターを用いたグリア細胞株由来神経栄養因子の遺伝子導入

グリア細胞株由来神経栄養因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor: GDNF) は, 中脳ドパミン・ニューロンに対して強力な神経栄養活性を有することから, パーキンソン病に対する治療効果に大きな期待が寄せられている。本研究では, GDNFの遺伝子導入によるパーキンソン病の治療の可能性を追究する目的で, ヒトGDNF cDNAを含む組換えアデノウイルスを作成した。COS-1細胞にこのウイルス液を接種し感染させたところ, GDNF mRNAの発現・GDNF蛋白の放出を認めた。また, 新生児ラット脳初代培養系でも, ウイルス接種により安定したGDNF mRNA・蛋白発現が少なくとも接種1ヵ月後までみられた。今後, パーキ

ンソン病モデル動物脳に、この組換えアデノウイルスを投与し、その治療効果を評価するとともに臨床応用の可能性を探るべく検索を進めている。

III. MPTP 投与マウスにおける L-DOPA と bromocriptine の黒質神経細胞に及ぼす影響

L-DOPA の長期使用は L-DOPA の自己酸化によってフリーラジカルを産生し、その結果としてドパミン神経細胞が障害されると考えられている。一方、bromocriptine にはフリーラジカルを消去する作用があると報告されている。今回、MPTP 投与マウスに L-DOPA と bromocriptine を投与し、黒質神経細胞を検討した。

C57BL/6J マウスを次の 5 群に分けた。対照の A 群は生食水のみ、B-E 群は MPTP 30 mg/kg/日を 13 日間連続腹腔内投与した。MPTP 投与終了 2 日後より B 群は生食水、C 群は bromocriptine 1.5 mg/kg、D 群は L-DOPA 60 mg/kg と carbidopa6mg/kg、E 群は bromocriptine 1.5 mg/kg と L-DOPA/carbidopa 60/6 mg/kg を 60 回 (70 日間) 投与した。投与終了 2 日後に黒質を通る中脳からパラフィン切片を作成し、HE 染色、抗チロシン水酸化酵素 (TH) 抗体による免疫染色を行った。黒質外側 (SNl)、中央 (SNcc)、内側 (SNcm) および中脳傍正中 (VTA) において単位面積当たりの TH 陽性細胞数を計測し、各群の有意差を検定した。B-E 群の各部位で神経細胞数および TH 陽性細胞数は A 群に比べて有意に減少した。D 群の SNl, SNcc, VTA の神経細胞数は B 群に比べ有意に減少し、L-DOPA 投与が残存神経細胞を障害した。E 群の神経細胞数と TH 陽性神経細胞数は D 群に比べ有意に増加し、bromocriptine 投与が L-DOPA の残存神経細胞障害作用を阻害している可能性があった。C 群の各部位の神経細胞数および TH 陽性神経細胞数は B 群に比べ有意差は認められず、bromocriptine 投与が MPTP の残存神経細胞障害効果への作用はないことが推測された。SNl と SNcc において E 群の神経細胞数と TH 陽性神経細胞数は C 群に比べ有意に増加し、細胞保護効果を持つ bromocriptine 投与に L-DOPA の併用がドパミン細胞の延命効果をもつことが推測された。

IV. 皮質 Lewy 小体を伴う痴呆症の大脳病変

皮質 Lewy 小体は高齢者パーキンソン病のほか痴呆性および非痴呆性疾患でも認められる。大脳皮質に 1 個以上の Lewy 小体が見つかった 29 剖検

例の中から痴呆症状が記載された 16 例を選んで組織学的に検索した。皮質 Lewy 小体は島葉と側頭葉に好発し、種々な程度の神経細胞脱落とグリオシスを伴った。ときに内嗅領皮質に海綿状変化がみられた。老人斑は neuritic plaque が優位であり、神経原線維性変化は少なかった。扁桃体に神経細胞脱落とグリオシスが目立つ症例があり、腫大神経細胞が散見された。マイネルト核には神経細胞脱落と Lewy 小体、黒質、青斑核には多少ともパーキンソン病変が観察された。

V. その他

- 1) 教授田中順一は平成 8 年 11 月 16 日に東京で開催された第 55 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) Fukuda T, Watabe K, Tanaka J. Effects of bromocriptine and/or L-DOPA on neurons in substantia nigra of MPTP-treated C57BL/6 mice. *Brain Res* 1996; 728: 274-6.
- 2) Minamitani M, Tanaka J, Suzuki Y. Pathomechanism of cerebral hypoplasia in experimental toxoplasmosis in murine fetuses. *Early Hum Dev* 1996; 44: 37-50.
- 3) 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.
- 4) Ohashi T, Watabe K, Uehara K, Sly WS, Vogler C, Eto Y. Adenoviral-mediated gene transfer and expression of human β -glucuronidase gene in the liver, spleen and central nervous system in MPS VII mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1287-92.
- 5) Yasue M, Akasaki Y, Numoto TR, Abe S, Tanaka J. MIB-1 immunostaining and DNA flow cytometry in meningiomas. *Brain Tumor Pathol* 1996; 13: 17-21.
- 6) Obotani T, Takashima S, Becker LE, Asanuma M, Mizutani R, Tanaka J, et al. Relationship of substance P and gliosis in medulla oblongata in neonatal sudden death syndrome. *Paediatr Neurol* 1996; 15: 189-92.
- 7) 田中順一, 福田隆浩, 渡部和彦, 南谷幹之. トキソプラズマ胎内感染実験による脳形成障害の研究. 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 7 年度研究報告書 1996; 52-

- 9.
- 8) 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 bromocriptine の黒質神経細胞に及ぼす影響—第 2 報—. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究 (柳澤班) 平成 7 年度研究報告書 1996; 106-8.
- 9) 田中順一, 渡部和彦, 福田隆浩, 本田英比古, 豊原敬三, 酒井 紀. シュワン細胞における glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) の発現調節. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究 (柳澤班) 平成 7 年度研究報告書 1996; 144-6.

II. 総 説

- 1) 田中順一. 脳血管周囲腔の拡大. Clin Neurosci 1996; 14: 610-1.
- 2) 田中順一, 福田隆浩. パーキンソン病の病理. Prog Med 1996; 16: 2768-72.
- 3) 田中順一, 福田隆浩. Parkinson 病における大脳基底核の神経病理—特にその責任病巣を中心に—. 日臨 1997; 55: 32-8.
- 4) 田中順一. 多発性硬化症の病理. Clin Neurosci 1997; 15: 160-4.

III. 学会発表

- 1) 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 2 報—. 第 38 回日本神経学会. 埼玉. 5 月.
- 2) 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 37 回日本神経病理学会. 倉敷. 5 月.
- 3) 渡部和彦, 福田隆浩, 田中順一, 本田英比古, 豊原敬三, 酒井 紀. シュワン細胞における glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA の発現調節. 第 37 回日本神経病理学会. 倉敷. 5 月.
- 4) 渡部和彦, 田中順一, 本田英比古, 豊原敬三, 酒井 紀. 培養シュワン細胞における GDNF の発現調節. 第 39 回日本神経化学会. 横浜. 10 月.
- 5) 田中順一, 福田隆浩, 渡部和彦, 末松直美, 伊藤嘉憲, 大友英一. 大脳皮質の Lewy 小体とその病理学的背景. 第 37 回日本神経病理学会. 倉敷. 5 月.
- 6) 赤崎安晴, 沼本知彦, 阿部 聡, 安江正治, 阿部俊昭, 田中順一ほか. 神経膠腫における増殖能の検討. 第 14 回日本脳腫瘍病理研究会. 東京. 4 月.
- 7) 並木慎尚, 長堀隆一, 大野典也, 田中順一, 御子柴克彦, 末松直美ほか. 高齢者の小脳および海馬傍回における IP₃ (inositol 1, 4, 5-triphosphate) receptor 遺伝子の発現. 第 37 回日本神経病理学会. 倉敷. 5 月.
- 8) 末松直美, 大友英一, 田中順一. 高齢者剖検脳にお

ける脳梁幅の検討. 第 37 回日本神経病理学会. 倉敷. 5 月.

- 9) 高橋浩一, 田中英明, 寺尾 亨, 阿部俊昭, 福田隆浩, 田中順一ほか. 先天性二分脊椎マウスに伴う Chiarii II 型奇形ならびに大脳奇形に対する免疫組織化学的検討. 第 24 回日本小児神経外科学会. 八王子. 5 月.
- 10) Iyoda K, Tanaka J, Satoh S. Clinicoelectrophysiological and pathological study of an autopsied case with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). The Asian Symposium on Clinical Neurophysiology. Beijing. September.

IV. 著 書

- 1) 田中順一. 脱髄性疾患, パーキンソン症候群. 北村 幸彦, 青笹克之編. 新病理学入門. 東京: 南山堂, 1997: 288-93.

V. その他

- 1) 田中順一. 編集後記「人間を中心とする医学」慈恵医大誌 1996; 111: 号末頁.
- 2) 田中順一. 神経病理学のテキストとコア・ジャーナル. 慈恵医大医学情報センター報 Monthly Announcement 1996; 28: 1-4.

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

塞栓部へ局所照射した超音波で静注した血栓溶解剤の溶解効果を加速させる標的超音波併用血栓溶解療法の研究開発を行っている。低侵襲で安全な手法として心筋梗塞等の虚血性疾患の急性期あるいは脳梗塞等の虚血障害への第一選択法とすることを目指している。最適化のための超音波パワー、周波数の検討及び安全性等の検討を行った。(内科学4, 脳神経外科, 共立薬大との共同研究)

II. 超音波局所温熱療法の開発

経皮的超音波照射による局所温熱療法の研究開発を行っている。基礎実験段階では、有効性が認められている。

III. 超音波制御 DDS の開発

体内埋込型微小容器内に封入した薬剤を経皮的超音波照射でその放出制御を行う手法を開発中である。*in vivo* 実験で有効性を種々検討中である。(共立薬大, 住友製薬(株)との共同研究)

IV. 神経刺激と脳血流応答性

視覚, 聴覚, 臭覚, 環境温度変化などに対する脳血流動態の変化を経頭蓋骨ドプラ法を用いて測定している。

V. 経頭蓋超音波コンピュータ画像法の開発

経頭蓋骨超音波法(カラードプラ断層, コントラスト法を含む)をもとにし, CTやMRI, MRAなど

と比較可能なコンピュータ画像法の開発を行っている。

VI. 脳血流量の定量化に関する研究

経頭蓋超音波ドプラ法による血流量の定量化に関する研究を行っている。モデル実験による精度の検討を進めている。(杏林大学との共同研究)

VII. 医療電磁環境に関する研究

携帯電話をはじめとする移動体通信機器が医用電気機器に及ぼす影響について調査し, その原因と医用電気機器のイミュニティ向上技術进行研究している。(不要電波問題対策協議会との共同研究)

VIII. 咳の力学的解析

咳に伴う体振動計測法を開発し, 話声, 笑声, 外来雑音等と咳を識別することができた。(内科学4との共同研究)

IX. 患者中心型 DB の開発

患者中心の医療技術開発を支援するデータ・ベースの開発を目指した基礎調査を行った。(富山医科薬科大, 千葉大, 山梨大, 筑波大との共同研究)

X. 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。

XI. 四次元人体アトラスの製作

多数の利用者が使用可能な生きている人体構造の心動能を含む四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。

XII. 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。

XIII. バーチャルリアリティ (VR) による手術シミュレーション

患者から得たデータを基に構築した三次元像を画像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。

XIV. 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できる、手術支援システムの開発を行なっている。

XV. 循環系のシミュレーションによる解析

無侵襲的に得た血流、血圧情報を用い、コンピュータシミュレーションにより、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。

XVI. 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て血管系を循環させ、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。

XVII. 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) Murayama Y, Usami S, Hata Y, Ganaha F, Hasegawa Y, Terao T, Abe S, Furuhashi H, Abe T. Transvenous hemodynamic assessment of experimental arteriovenous malformations doppler guide-wire monitoring of embolotherapy in a swine model. *Stroke* 1996; 27(8) 1358-64.
- 2) 高橋修一, 内山明彦, 鈴木直樹. 肝再生を考慮した肝切除術支援システムの開発. *医用電子と生体工学* 1996; 34(1): 1-8.
- 3) 鈴木直樹, 高津光洋. バーチャルリアリティを利用した手術シミュレーションシステム. *テレビジョン学会誌—画像情報工学と放送技術*. 1996. 10.

- 4) 鈴木直樹, 高津光洋. バーチャルリアリティを用いた外科手術シミュレーション. *医科器械学* 1996; 66: 709-13.
- 5) 鈴木直樹, 内山明彦. バーチャルリアリティを用いた人体の可視化技術の医学応用. *ヒューマンサイエンス* 1996; 9(1): 74-81.

II. 総説

- 1) 古幡 博. 携帯電話による医療機器への影響. *PIR-AMID* 1996; 9(2): 1-4.
- 2) 古幡 博. 未来の臨床工学技師への期待—保守管理の視点から—. *クリニカルエンジニアリング* 1996; 7: 657-9.
- 3) 古幡 博. 携帯電話による医療機器への影響. *Medical Technology* 1996; 24(11): 1084-5.
- 4) 鈴木直樹, 高津光洋. バーチャルリアリティを利用した模擬手術システム. *TRIGGER* 1996; 15(12): 112-5.
- 5) 鈴木直樹. 医学と可視化—バーチャルリアリティによる外科手術. *日経サイエンス* 1996; 7月号: 114.

III. 学会発表

- 1) Akiyama M, Furuhashi T, Ishibashi Y, Hasegawa H, Onoue H, Yamada T, Ogawa T, Abe T. Thrombolysis enhanced by ultrasonic irradiation—A basic experiment applied for subarachnoid hemorrhage. 10th Int. Symp. on Cerebral hemodynamics & 1st Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics [Cerebral Vascular Diseases] 6/S3/96. Munich. Aug.
- 2) Furuhashi H. (special Lecture) Three dimensional cerebral angiogram by transcranial ultrasonic imaging. *Journal of Medical Ultrasonology*. 4/3(S). 66. Taipei. Sept.
- 3) 古幡 博. (特別講演) 携帯電話の医療機器への影響. 第19回日本ME学会中国四国支部大会. 島根. 10月
- 4) Akiyama M, Furuhashi H, Onoue H, Hasegawa Y, Yamada T, Abe T. Thrombolysis enhanced by Ultrasonic Irradiation. 22nd International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation. Anaheim. Feb.
- 5) Suzuki N and Takatsu A.: Medical virtual reality system for surgical planning (Key note lecture). *Proceedings of the Fourth Asian Symposium on Visualization*. Beijing. May.
- 6) 鈴木直樹. (特別講演) VR (バーチャルリアリティ)の医学応用. 3次元画像コンファレンス'96. 東京.

7月.

- 7) 鈴木直樹. (招待講演) VR (バーチャルリアリティ) による軟部組織手術シミュレーション. テレビジョン学会'96. 名古屋. 7月.
- 8) 鈴木直樹. (特別講演) 人体の形態と機能の可視化技術とその医学応用. 第24回日本可視化情報シンポジウム. 東京. 7月.
- 9) Suzuki N, Urano Y, Hattori A, Agata K and Tominaga H: (Invited lecture) Three dimensional medical data delivery and medical virtual reality applications using digital storage media (DSM) systems. 41 Jahrestagung der Deutschen gesellschaft fuer Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS). Bonn. September.
- 10) 鈴木直樹. (特別講演) 医学における生体の可視化技術. The 2nd Visualization Conference. 東京. 9月.

IV. 著 書

- 1) 鈴木直樹. 三次元画像処理技術の基礎. 三次元画像—原理と臨床応用—. 東京. 金原出版. 1996.
- 2) Suzuki N and Takatsu A: Atlas of Visualization III. 3D and 4D Visualization of Morphological and Functional Information from the Human Body Using Noninvasive Measurement Data. Atlanta. CRC Press, 1997.

V. その他

- 1) 古幡 博. 原理, 装置, TC-CFI. 日本脳神経超音波研究会機関誌編集委員会編. 経頭蓋超音波診断—TCDマニュアル—. 東京: 中外医学社 1996.
- 2) 古幡 博. 「第1種 ME 技術実力検定試験」講習会テキスト. 1996.

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。 α_1 遮断薬, Ca拮抗薬, サイアザイド系利尿薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬および $\alpha\beta$ 遮断薬の作用を検討してきた。

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。

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を検討している。

2. インスリン抵抗性と遺伝子多型に関する研究
降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響には大きなバラツキが認められる。そこで、アンジオテンシン変換酵素等のインスリン感受性に影響する可能性のある遺伝子多型の同定を行い、各薬物の作用を検討している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 櫻井達也, 景山 茂, 石橋健一, 三村 明, 相原一夫, 横田邦信ほか. 本態性高血圧患者におけるセリプロロール (セレクトール®) のインスリン感受性と血清脂質に及ぼす影響. 薬理と治療 1996; 24: 1393-97.
- 2) 谷口郁夫, 景山 茂, 櫻井達也, 相原一夫, 横田邦信, 加藤總夫ほか. 呼吸同期性心拍変動解析による糖尿病性自律神経障害の評価—心拍変動係数(CV_{R-R})との比較—. 自律神経 1996; 33: 540-5.
- 3) 多田紀夫, 望月正武, 武田信彬, 浅野次義, 加藤光敏, 景山 茂ほか. ベトリロール-L® 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: 1015-23.

II. 総 説

- 1) 景山 茂, インスリン感受性と長時間作用型カルシウム拮抗薬. *Clinical Calcium* 1996; 6: 171-4.
- 2) 景山 茂, インスリン感受性測定法とその問題点. *臨床薬理* 1996; 27: 373-4.
- 3) 景山 茂, 糖尿病合併高血圧の治療. 今月の治療 1996; 4: 691-3.
- 4) 横田邦信, 景山 茂, 骨粗鬆症治療薬. *臨床と薬物治療* 1996; 15: 63-8.
- 5) 横田邦信, 景山 茂, インスリン抵抗性と高血圧—インスリン抵抗性をどのように評価するか?—. *BIO Clinica* 1996; 11: 565-8.
- 6) 北村正樹, 景山 茂, 抗アレルギー薬. *耳鼻展望* 1996; 39: 688-92.
- 7) 景山 茂, 合併症を伴う高血圧の治療のすすめかたと実際—糖尿病—. *Medical Practice* 1997; 14: 135-9.
- 8) 景山 茂, 糖尿病臨床の動向 1997—合併症予防・治療の無作為化比較試験を中心に—. *Therapeutic Research* 1997; 18: 683-9.

III. 学会発表

- 1) 景山 茂, 中道 昇, 関野久之(関野病院), 中野重行(大分医大). アカルボースとボグリボースの薬効と副作用の比較 第39回日本糖尿病学会年次学術集会. 福岡. 5月.
- 2) 横田邦信, 景山 茂, 相原一夫, 櫻井達也, 石橋健一, 谷口郁夫ほか. Ear-lobe crease を有する患者の臨床的特徴—耐糖能と血清脂質を中心に—. 第39回日本糖尿病学会年次学術集会. 福岡. 5月.
- 3) 石橋健一, 景山 茂, 櫻井達也, 相原一夫, 三村 明, 横田邦信ほか. 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93回日本内科学会総会. 横浜. 4月.
- 4) 石橋健一, 景山 茂, 櫻井達也, 村川祐一, 三村 明, 相原一夫ほか. 高血圧患者におけるインスリン抵抗性とインスリンの血管拡張作用—血小板内 Ca^{2+} 動態からの検討. 第39回日本糖尿病学会年次学術集会. 福岡. 5月.
- 5) 櫻井達也, 横田邦信, 景山 茂, 森 豊, 村川祐一, 相原一夫ほか. 耐糖能異常者における高血圧素因とインスリン分泌能との関連性. 第39回日本糖尿病学会年次学術集会. 福岡. 5月.
- 6) 石橋健一, 景山 茂, 櫻井達也, 村川祐一, 相原一夫, 三村 明ほか. 軽症高血圧患者におけるインスリン抵抗性とインスリンの血小板内 Ca^{2+} 動態および血小板凝集能に及ぼす影響. 第19回日本高血圧学会総会. 仙台. 10月.
- 7) 櫻井達也, 景山 茂, 石橋健一, 三村 明, 相原一

夫, 横田邦信ほか. 本態性高血圧患者におけるエナラプリルとカルベジロールのインスリン感受性に及ぼす影響. 第17回日本臨床薬理学会. 東京. 11月.

IV. 著 書

- 1) 景山 茂, 糖尿病治療薬の臨床薬理. 日本臨床薬理学会編. *臨床薬理学*. 東京: 医学書院, 1996: 374-80.
- 2) 景山 茂, 臨床試験の進め方, 降圧薬の使い方. 植松俊彦, 岩本喜久生編. *臨床薬理学テキスト*. 東京: 南江堂, 1997: 14-7, 198-205.

V. その他

- 1) 景山 茂. 第16回日本学術会議薬理学研連臨床薬理シンポジウム記録「薬効評価の問題点—臨床試験における客観的指標と主観的評価の乖離」*臨床薬理* 1996; 27: 498.

実験動物施設

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一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、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。一方、獣医・薬学系学生等の初学者を対象としたラットの実験手技・解剖アトラス書も出版すべく別途作業を進めている。

II. 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い、その成果は床敷処理装置(特公平8-24504)として特許庁より特許申請が認可された(特許公報(B2), 143-148. 1996.)

III. 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他大学研究者と共同して(総合研究・慶応医・前島班)の形で開発中である。

IV. 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、薬剤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、視覚的・数量的にしかもごく少量の血液(200 μ l)で白血球の貪食活性が濃度依存的に比較的短時間に評価できるシステムを作り上げることができた(*in vitro*, *in vivo*ともに)。本システム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た。

V. ブタのヒトモデルとしての有用性の検討

外科学第一との共同で、気管支の治癒課程等の評価法を用いて気管支断端処理モデル動物として食用ブタの有用性の検討を行い、ヒトのモデルとして十分利用可能と思われる結果を得た。

VI. 卵巣機能調節における生殖免疫学的研究

近年、卵巣の機能調節に免疫系が関与することが知られるようになった。このことに関して平成8年度までに家兎の黄体退行に関わる免疫系の意義について研究を進め、家兎の黄体退行にマクロファージやリンパ球などの免疫系細胞およびサイトカインである腫瘍壊死因子が深く関わることを報告した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iwaki T, Nonaka K, Seki K, Masuda S. Research of a evaluating method of phagocytosis for Pharmacology and toxicology. Jpn J Pharmacology 1996; 71(1): 299.
- 2) 高木正道, 秋葉直志, 山崎洋次, 野中喜美子, 岩城隆昌. 食肉用子豚を用いた気管支断端閉鎖部位の治癒課程におけるフィブリン接着剤の効果に対する実験的研究. 新薬と臨床 1996; 45(8): 1463-1472.
- 3) 高木正道, 秋葉直志, 栗原英明, 山崎洋次, 野中喜美子, 岩城隆昌. 気管支断端処理実験動物モデルの作成—食用子豚の有用性—. 気管支学 1996; 18(6): 531-5.
- 4) Nariai K, *Kanayama K, *Endo T and *Tsukise A. (*Nihon Univ): Effects of TNF- α injection into the ovarian parenchyma on luteal blood vessels in rabbits. Endocrine J 1996; 42: 761-766.

II. 総説

- 1) 吉田和美, 山崎洋次, 岩城隆昌. 動物実験の倫理—実験動物保護の各国の現状—. 外科治療 1997; 76(4): 423-6.
- 2) 岩城隆昌. 実験動物と環境統御. 慈恵医大誌 1996; 111, 567-81.

III. 学会発表

- 1) 野中喜美子, 岩城隆昌, 関 啓子. 食菌ブランク変法を用いた毒性および薬効試験の試み. 第30回日本実験動物技術者協会総会. 沖縄. 7月.
- 2) 野中喜美子, 岩城隆昌, 関 啓子, 増田昭吾, 広岡伸一, 池田 亮, 林 伸一. ビタミン B₂の白血球貪食

活性に与える影響について。第 113 回成医会総会。東京。10 月。

3) 野中喜美子, 久保直也(日大), 貞弘徳子(日大), 岩城隆昌。魚類飼育水槽とその環境について。第 10 回実験動物環境研究会平成 8 年度総会。東京。11 月。

4) 成相孝一, 金山喜一(日大), 遠藤克(日大), 月瀬東(日大)。家兎の黄体退行におよぼす誘導内因性 TNF- α の影響。第 112 回日本獣医学会。帯広。9 月。

IV. 著 書

1) 岩城隆昌(日本建築学会編)。ガイドライン・実験動物施設の建築および設備。東京: アドスリー, 1996: 1-283。

V. その他

1) 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。

アイソトープ実験施設

教授: 川上 憲司 核医学
(兼任)

助教授: 瀧上 誠 放射線物理, 放射線管理

講師: 吉沢 幸夫 分子遺伝学

研究概要

I. 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 が低 pH, 低塩濃度でマウス IgG1 と高い結合能を示すことから, 胃より分泌される IgA へのプロテイン A の結合能に興味をもたれている。このため, ヒト IgA を放射性ヨウ素 (^{125}I) で標識し, その 20 ng と黄色ブドウ球菌 ISP546 株 1×10^8 個を pH5 から 10, 食塩濃度 0 から 1.6 M の各種バッファー中で 60 分間室温反応させ, 結合能を調べた。その結果, マウス IgG1 の場合ほど大きな pH 依存性, 塩濃度依存性は示さないが, 低 pH では塩濃度の低い方が結合率が高く, また, 高 pH では 0.2 M 前後の塩が存在した方が結合率が大きいことが解った。pH 5 で塩が存在しない条件での結合率は 52% で, pH 7 で食塩濃度 0.2 M の場合の 40% より高く, 胃中でプロテイン A が IgA と結合している可能性を示した。

化学合成した DNA をバクテリオファージのコートタンパク遺伝子に組み込むことにより, ファージ表面に数個のアミノ酸からなるポリペプチドを融合タンパクとして発現させる手法を Phagemid Display System という。3,000 万のクローンを含む pSKAN ファージミド・ライブラリーを用いて, MRSA が保有するブドウ球菌のメチシリン耐性に関与しているペニシリン結合タンパク PBP2' に親和性のあるクローンの選択を試みた。MRSA より膜画分を調製し, アッセイプレートに吸着させ, これに結合するファージを選択した。ファージをプレートより回収, 増強後, 同様なバイオパニングをさらに 3 回繰り返した。得られたクローンを免疫放射分析法(IRMA)により確認したところ, 膜画分に親和性を持つクローンが数個存在した。これらの実験結果から, PBP2' 親和性クローンを用いることにより, 現在行われている PBP2' をコードする遺伝子 *mecA* の PCR による検出に代わり, ラテックス凝集反応による検出が可能になると思われる。

II. アイソトープの利用および測定法に関する研究

放射線測定におけるイメージングプレート (IP) の開発は医学研究における最近の大きな進歩として注目されている。我々は、測定試料と IP を接触させることなく、スパーサを介して浮かせた状態で曝射を行う方法 (Floating radioluminography) を提案した。本法によると放射能による IP の汚染が避けられるので、これまで困難とされてきた ^3H 測定用 IP の再使用を可能にした。しかし、 ^3H は空気中の飛程がわずか 5 mm であり空気による吸収効果のため計数効率が低い。このため、良好な測定結果を得るためには曝射時間を長くする必要があり、また、試料-IP 間の距離を 5 mm 以上にすることは不可能であった。これらの問題点を解消するため、IP を含めた測定系を真空状態において曝射する方法を提案し、計数効率が 5~7 倍上昇することを明らかにした。この方法によると、測定試料と IP の距離を 3cm 程度まで大きくできるので、マイクロプレート上の ^3H 試料の測定が容易となる。また、必要とする真空度 (10 mmHg) はダイヤフラムポンプで容易に達成できるので実用的である。従来、 ^3H の測定は液体シンチレーション測定に依存せざるを得なかったが本法の進展により、 ^3H -IP の広範囲の応用が可能となる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 前澤浩美, 吉沢幸夫, 柴 孝也. 黄色ブドウ球菌の spa 遺伝子解析ならびに薬剤感受性の検討. 日治療会誌 1996; 44: 409-16.
- 2) 松本佳巳, 石黒香里, 俵 修一(藤沢薬品), 吉沢幸夫. ヨウ素標識 penicillin V を用いたペニシリン結合蛋白の簡易迅速検出法. 日治療会誌 1997; 45: 78-84.
- 3) Natake T, Takiue M, Fujii H (Tokyo Med and Dent Univ). Nuclide identification for pure beta-emitting radionuclides with very similar beta end-point energies using a liquid scintillation spectrometer. Nucl Instr and Meth in Phys Res 1996; 378: 506-10.
- 4) Fujii H (Tokyo Med and Dent Univ), Takiue M, Aburai T (Jpn Atomic Energy Res Inst). Development of paraffin scintillator-solid support system for liquid radiochromatography. In: Cook GT, Harkness DD, Mackenzie AB, Miller BF, Scott EM, eds. Advances in liquid scintillation spectrometry. Tucson: Radiocarbon, 1996: 237-44.
- 5) 関根 広, 田中 稔, 瀧上 誠, 吉沢幸夫, 名竹孝

志, 兼平千裕ほか. 血液照射に伴う輸血パックの放射化について. Jpn J of Clin Radiol 1996; 41: 915-918.

II. 学会発表

- 1) Yoshizawa Y, Matsumoto Y (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), Watanabe M. A novel procedure to purify mouse IgG1 using protein A affinity chromatography. 8th Int. symp. on Staphylococci and Staphylococcal infection. Aix-Les-Bains. Jun.
- 2) 吉沢幸夫, 松本佳巳(藤沢薬品), 渡辺美智子. マウス IgG1 のプロテイン A への結合. 第 41 回ブドウ球菌研究会. 東京. 9 月.
- 3) Yamashita J, Hayashi S, Yoshizawa Y, Miyajima M. Regulation of body weight by the submandibular gland possible related to the inhibitory effect of epidermal growth factor on food. North American Association for the Study of Obesity. Colorado. Oct.
- 4) 吉沢幸夫, 古田悦子(お茶の水大), 名竹孝志, 瀧上 誠. フィルター上に回収された ^3H の FRLG による測定. 第 11 回ラジオリミノグラフィ研究会. 東京. 5 月.
- 5) 藤井張生(東京医歯大), 瀧上 誠, 油井多丸(原研). スミヤ法における新しい測定技術の構築. 第 31 回保健物理研究発表会. 札幌. 5 月.
- 6) 古田悦子(お茶の水大), 吉沢幸夫, 名竹孝志, 瀧上 誠. Floating radioluminography によるフィルタ上のトリチウム標識核酸の測定. 第 33 回理工学同位元素研究発表会. 東京. 7 月.
- 7) 吉沢幸夫, 古田悦子(お茶の水大), 名竹孝志, 瀧上 誠. ラジオリミノグラフィの RT assay への応用. 第 19 回日本分子生物学会年会. 札幌. 8 月.
- 8) 吉沢幸夫, 古田悦子(お茶の水大), 名竹孝志, 瀧上 誠. ラジオリミノグラフィによるトリチウム標識核酸の定量. 第 113 回成医会総会. 東京. 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,
体力医学)

講 師：時岡 醇 (体育方法, 水泳)

研 究 概 要

I. 廃用性筋萎縮に関する研究

1. 成熟ラットを用いた研究

廃用期間における運動負荷ならびにアナボリックステロイド (anabolic steroid: 以下 AS) 投与が退行性筋萎縮に及ぼす影響を検討した。実験的廃用状態は、後肢懸垂法により作成した。AS には男性化作用の少ない Stanozolol を用い、1 日 1 回、腰部皮下注射で 10 mg/kg BW の投与を、また、運動は等尺性筋力発揮を主とする運動で、1 日 30 分間、週 6 日、実施した。3 週間の懸垂期間後、廃用の影響を受けやすい抗重力筋の足底筋とヒラメ筋において、生理学的、組織学的検討を行った。結果として、(1) 廃用の影響は、速筋の足底筋に比べ、遅筋のヒラメ筋で顕著であり、筋重量、最大筋力の低下など量的変化に加え、筋断面積あたりの張力低下や筋線維の変性などの質的变化も生じること、(2) 廃用期間中の AS 投与は筋萎縮を軽減し、その効果は、ヒラメ筋に比べ、足底筋で大きく、筋線維タイプ依存的であること、(3) 筋運動や AS 投与は、ヒラメ筋の筋線維の萎縮、筋線維の変性或部分欠損、筋断面積あたりの最大張力の低下を抑制すること、を明らかにした。したがって、筋運動やアナボリックステロイドの投与は、筋萎縮防止法として有用であると結論した。

2. 老齢ラットを用いた研究

廃用による筋萎縮ならびにそれに及ぼす等尺性運動の効果に対する加齢の影響を検討した。3 週間の後肢懸垂によるヒラメ筋の筋重量と最大張力の低下は、4 か月齢 (若齢)、20 か月齢 (老齢) で差がみられなかった。懸垂期間中の運動の萎縮軽減効果は、若齢期に比べ効果は少ないものの、老齢期においても認められることを明らかにした。

また、活動制限解除後の筋機能の回復に及ぼす等尺性運動の効果を若齢期と老齢期において検討した。若齢、老齢ともに活動制限に伴いヒラメ筋重量、最大張力、単収縮の収縮・弛緩時間の減少が認められること、単収縮・弛緩時間の回復は若齢期に比べ

老齢期で遅延し、運動により促進されること、活動制限により低下した最大張力は、活動制限期間と同じ回復期間では、もとのレベルに改善しないこと、を明らかにした。

II. 骨密度に関する研究

習慣的な持久的走運動が骨密度に及ぼす影響を、若齢期 (2.5-5 か月齢) と老齢期 (22.5-25 か月齢) ラットを用いて検討した。運動は、各月齢において、およそ 75% 最大酸素摂取量が得られる強度で、1 日 60 分間、週 5 日、10 週間実施した。老齢期の体重あたりの脛骨骨密度は、若齢期に比べ低値を示した。いずれの月齢においても、体重あたりの脛骨脱脂乾燥重量、骨密度の増加がみられ、老齢期においても、適度な運動により骨密度増加が期待されると考えられた。

III. 運動と免疫応答に関する研究

1. マウス自由運動における臓器間の免疫応答

トレーニングによる免疫細胞の臓器間の動態を検討するために回転ドラム付ケージによる自由運動をマウスに課した。6 週間のトレーニングにより脾臓重量は減少を示したが胸腺、リンパ節 (腸間膜) の重量に変化はなかった。血液、胸腺、脾臓、リンパ節の CD90⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD45R⁺ の相対値で統計的に有意な変化を示したのは血中の CD4⁺、CD8⁺ (上昇)、および脾臓の CD8⁺、CD45R⁺ (上昇、低下) であった。各臓器と免疫細胞の重量の関係で有意な変化を示したのは血中の CD8⁺ と脾臓重量、胸腺の CD8⁺ と脾臓 (/体重) 重量、および脾臓の CD45R⁺ と脾臓 (/体重) 重量であった。各臓器の免疫細胞の関係は血中の CD4⁺ とリンパ節の CD4⁺ 間に負の相関がみられた。血液、脾臓におけるリンパ球の構成比の変化は細胞数の絶対値の増減というより、細胞による臓器間の移動と解釈するのが妥当と結論した。

2. 総運動量の違いによるマウス免疫細胞の応答

自由運動のトレーニング回数と免疫細胞の応答との関係を調べた。マウスはトレーニング回数により 4 群に分けられた (7 回/週群、4 回/週群、1 回/週群、対照群)。トレーニング期間は 6 週間とした。週当たり 1 回の回転ドラムの回転数は群間に差がなかったことからトレーニング回数の違いが総運動量の違いを表わすものと考えられる。脾臓重量、リンパ節重量

は対照群に比ベトレーニング群では有意に減少を示したが総運動量の違いによる差はみられなかった。トレーニングにより血中およびリンパ節のT細胞は上昇を示し、B細胞は血中で不変、リンパ節で減少を示した。しかしながら、総運動量による違いはリンパ節のT細胞で有意な変化がみられた以外に差はなかった。以上の成績から運動トレーニングに対する免疫応答は血液中および各免疫臓器で固有に応答し、総運動量は影響しないことが判明した。

浜市立大学)ラット骨格筋の損傷・再生過程に及ぼす加齢の影響。第109回日本体力医学会関東地方会。横浜。3月。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 山内秀樹, 退行性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。日本生理誌 1996; 58: 329-38.
- 2) 小川芳徳, 米本恭三, 運動により変動する免疫担当細胞は血液-臓器間をどう動くか? デサントスポーツ科学 1996; 17: 121-6.
- 4) 山内秀樹, 米本恭三, 廃用性筋萎縮に対する等尺性運動の効果と加齢の影響。リハ医学 1997; 34: 46-51.
- 5) 山内秀樹, 米本恭三, 老齢期の廃用性萎縮筋の機能回復に及ぼす運動負荷の影響: ヒラメ筋の変化。リハ医学 1997; 34: 212-7.

II. 学会発表

- 1) 山内秀樹, 米本恭三, 老齢期の筋萎縮と運動効果に関する基礎的研究1. 収縮特性の変化。第33回日本リハビリテーション医学会。横浜。6月。[リハ医学 1996; 33: 889-90]
- 2) 山内秀樹, 米本恭三, ヒラメ筋の退行性萎縮に対する運動の抑制効果と加齢の影響。第51回日本体力医学会大会。広島。9月。[体力科学 1996; 45: 630]
- 3) 坂本 啓*, 野坂和則*(*横浜市立大学), 山内秀樹, 米本恭三, 塩酸プロピバカイン投与後のラット長指伸筋の張力回復過程。第51回日本体力医学会大会。広島。9月。[体力科学 1996; 45: 636]
- 4) 小川芳徳, 米本恭三, 総運動量の違いによるマウス免疫担当細胞の応答。第51回日本体力医学会大会。広島。9月。[体力科学 1996; 45: 782]
- 5) 小川芳徳, 時岡 醇, 原田邦彦, 山内秀樹, 米本恭三, マウス自由運動による免疫担当細胞の臓器間の分布。第113回成医学会総会。東京。10月。[慈恵医大誌 1996; 111: 788]
- 6) 山内秀樹, 米本恭三, 宮野佐年, 植松海雲, 老齢期の習慣的な運動が骨密度に及ぼす影響。厚生省長寿科学総合研究第3分野平成8年度研究報告会ならびにシンポジウム。東京。2月。
- 7) 坂本 啓*, 山内秀樹, 米本恭三, 野坂和則*。(*横

宇宙航空医学研究室

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. 後肢懸垂ラットの血液生化学物質の変動

後肢懸垂ラットの血中物質の負荷期間の違いによる影響を研究した。平均体重 250 g のウイスター系雄性ラット 60 匹を用い，対照 (C) と後肢懸垂 (HS) 群の 2 群に分けた。負荷期間はそれぞれ 0, 1, 2, 3, 4, 7 及び 10 週間である。各週各群は五匹ずつであり，各週の負荷後，エーテル麻酔し，腹大動脈より採血し，試料とした。体重は各週とも C 群の方が HS 群より重かった。TP, グルコース, コレステロール, LDH, GOT, GPT そして ALP とも両群間に有意差は見られなかった。ところで HS 群のアルブミンとトリグリセライドが 7 週と 10 週で C 群より有意に低かった。しかし HS 群の CK は各週とも C 群より有意に高かった。これらの結果から，HS 群での血漿タンパクと脂質代謝の低下と CK の筋からの漏出が示唆された。

II. 無重量環境の模擬としてのベッドレスト研究

宇宙環境利用フロンティア共同研究の一つとして 6° head-down bed-rest による模擬無重量状態が循環器に与える影響に関する研究を宇宙開発事業団筑波宇宙センターで行った。健康な男性 6 名 (25.8±3.0 歳) を被験者として 6° head-down bed-rest を 7 日間負荷した。その際，毎朝起床時に生理的パラメータを測定した。その結果，身長は bed-rest により約 1.2 cm 伸び，体重は約 2 kg 減少した。bed-rest から解放することにより速やかに元の状態に戻った。尿量は bed-rest 初日に増加し，その後は減少していた。血液中の Ht, 総蛋白, Na 濃度が増加していたことから脱水状態になっていることが推測できる。これらの反応は宇宙における生体反応と類似しており，6° head-down bed-rest が宇宙の循環動態を模擬していることが示唆された。また，尿中，17-OHCS, カテコラミンが bed-rest により増加し，腰痛等の自覚症状の訴えも多く，精神的なストレスも加わっていたことも示唆された。

III. ミストおよびドライサウナが身体に与える影響に関する研究

東陶器機が家庭用に開発した簡易式ミストサウナと従来からあるドライサウナ (フィンランド式高温乾式サウナ) を用い，10 分間のサウナ浴が身体に及ぼす影響について比較検討を加えた。健康な女性 8 名 (年齢：27.6±5.2 歳) を被験者とし，ミストサウナは約 60°C の温水を 100 μm 以下の霧状にし浴室内に充満させ室温約 45°C, 湿度 90% 以上に設定した。高温乾式サウナは室温が頭部で 90~100°C, 腹部付近で 60~75°C, 湿度約 20% であった。直腸温，呼吸数，胸郭内水分量，血圧，総末梢血管抵抗には両群の差は見られなかったが，心拍数，分時拍出量はドライサウナ浴がミストサウナ浴に比べ増加傾向が大きかった。体重の減少はドライサウナ浴の方が多いが有意な差ではなかった。血中ノルアドレナリンはサウナ浴により増加する傾向があるが，両群の差は見られなかった。しかし，アドレナリンはドライ群はノルアドレナリンと同じ動きをするが，ミスト群はサウナ浴後の上昇がみられず，身体的ストレスが少ないことが示唆された。自覚症状に関するアンケートでは息苦しさ，気分，爽快感などは有意にミスト群が良い結果であった。したがって，10 分間のミストサウナ浴はドライサウナ浴とほぼ同様の身体的効果があるが，自覚症状への悪い影響は緩和されることが示唆された。

IV. 共同研究

視覚・前庭刺激による動揺病の適応過程についての研究を東京厚生年金病院耳鼻咽喉科，慈恵医大耳鼻咽喉科と共同で宇宙開発事業団筑波宇宙センターにて行った。本年度は宇宙酔いの発症とその対策を研究するために，半球ドームに投影したランダムドットによる視覚刺激と，頭部の屈曲運動による前庭刺激を用いて動揺病を生ずる負荷環境の適応過程を研究する事を目的とした。

長時間の重力方向変換にともなう耳石動眼機能の変動の研究を日本大学総合科学研究，日本大学耳鼻咽喉科と共同で宇宙開発事業団筑波宇宙センターにて行った。本年度は，長時間の身体側臥位による重力負荷方向変換による動眼反応の変化を経時的に観察することにより，微小重力環境下での耳石動眼系の適応の状態の把握と理解につとめることを目的とした。

宇宙における錯覚・失認機序とその対策法に関する研究を岐阜大学医学部耳鼻咽喉科と共同で航空宇宙技術研究所のフライトシミュレータを用いて行っ

た。本年度は地上における多受容器感覚混乱状態での空間認識誤認（重力方向誤認）と姿勢制御機構の検討を目的とした。

IV. その他

関口千春客員教授は、第42回日本宇宙航空環境医学会総会の総会会長を務めた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 河辺典子, 中家優幸, 須藤正道, 木村真規, 清水桃子, 鈴木政登ほか. 自然発症高血圧ラット (SHR) による運度療法降圧効果の固体差. 小野スポーツ科学 1996; 4: 63-77.
- 2) Suzuki M, Sudoh M, Matsubara S, Kawakami K, Shiota M, Ikawa S. Changes in renal blood flow measured by radionuclide angiography following exhausting exercise in humans. Eur J Appl Physiol 1996; 74: 1-7.
- 3) Shiota M, Sudoh M, Oshima M. Using outdoor exercise to decrease jet lag in airline crewmembers. Aviat Space Environ Med 1996; 67: 1155-60.

III. 学会発表

- 1) 中家優幸, 小杉一夫, 竹内修二. 後肢懸垂ラットの血液生化学物質の変動. 第73回日本生理学会大会. 福井. 4月. [Jpn J Physiol 1996; 46; s217]
- 2) 須藤正道, 横田邦信, 栗原 敏. 1時間の head-down bed rest が体液分布に及ぼす影響. 第73回日本生理学会大会. 福井. 4月. [Jpn J Physiol 1996; 46; s219]
- 3) 和気秀文, 清水 強 (福島県立医科大学), 須藤正道, 向井千秋 (宇宙開発事業団), 長岡俊治 (宇宙開発事業団), 佐藤久夫 (東レリサーチセンター) ほか. ラットの圧受容器反射機能の生後発達に及ぼす立ち上がり動作抑制の影響. 福井. 4月. [Jpn J Physiol 1996; 46; s216]
- 4) 鈴木政登, 清水桃子, 河辺典子, 木村真規, 中家優幸, 町田勝彦. 自然発症高血圧ラット (SHR) を用いた高血圧症の運度療法と薬物療法の功罪. 第51回日本体力医学会. 広島. 9月. [体力医学 1996; 45: 846]
- 5) 河辺典子, 鈴木政登, 清水桃子, 町田勝彦, 木村真規, 和気秀文, 中家優幸. 自然発症高血圧ラット (SHR) の血圧調節因子におよぼす運度療法および薬物療法の影響. 第51回日本体力医学会. 広島. 9月. [体力医学 1996; 45: 846]
- 6) 須藤正道, 横田邦信, 阿部 聡, 牧田厚雄 (TOTO), 栗原 敏ほか. ミストおよびドライサウナが身体に与

える影響. 第42回日本宇宙航空環境医学会総会. つくば. 11月.

- 7) 須藤正道, 郡司篤晃 (東京大学), 間野忠明 (名古屋大学環境医学研究所), 村山正博 (聖マリアンナ医科大学), 矢崎義雄 (東京大学), 関口千春ほか. 筑波宇宙センターにおける平成8年度夏期ベッドレスト研究について. 第42回日本宇宙航空環境医学会総会. つくば. 11月.
- 8) 添田一弘, 石井正則, 五十嵐真 (日本大学), 宮田英雄 (岐阜大学医学部), 須藤正道, 関口千春ほか. 視野刺激と傾斜刺激による自己傾斜感と頭部傾斜角度の比較. 第42回日本宇宙航空環境医学会総会. つくば. 11月.
- 9) 河辺典子, 鈴木政登, 木村真規, 須藤美智子, 中家優幸. 自然発症高血圧ラットの習慣的自由走が血圧, 循環血漿量および昇圧反応におよぼす影響. 第74回日本生理学会大会. 浜松. 3月.
- 10) 須藤正道, 関口千春, 栗原 敏. フロンティア共同研究におけるベッドレスト研究について. 第74回日本生理学会大会. 浜松. 3月.
- 11) 神谷厚範 (名古屋大学環境医学研究所), 北澤大樹 (名古屋大学環境医学研究所), 杉山由樹 (名古屋大学環境医学研究所), 岩瀬 敏 (名古屋大学環境医学研究所), 間野忠明 (名古屋大学環境医学研究所), 須藤正道ほか. 第74回日本生理学会大会. 浜松. 3月.

健康医学センター

センター長 岡村 哲夫

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：和田 高士 健康医学，予防循環器病学

研究概要

昨年厚生省は40年間にわたり使用されてきた成人病の名称を「生活習慣病」と変え、今後、予防を重視した医療対策に取り組むことを明らかにした。健康医学の進歩発展が、今後さらに重要視される時代を向かえつつある。

本大学の健康医学科は、その前身である労働衛生管理相談所が昭和23年8月正式に大学に設置されてから、今年で発足50周年を迎えることとなった。そこでこれを記念し平成9年2月21日に健康医学科発足50周年記念特別セミナーを盛況裡に開催した。

当科の活動が、今後少しでも本邦における生活習慣病の減少化に貢献できれば、これにまさる使命はないと考えている。

I. 肥満および糖尿病に関する研究

(1) ベストウエイトクリニック通院中の肥満者を対象に、糖尿病治療食の宅配システムを1~2ヵ月間実践させ、身体組成の変化や血液生化学的データの推移を検討した。(2) 健康診断受診者を対象に、20~30歳代におけるBMIに男女差がみられるか否かを、また体重増加が生化学的検査値にどのような影響を及ぼすのかを調査した。その結果男性では、20歳の平均BMIと比べ、5~6%増加する状態にあった。またBMI増加率の上昇に伴い、血中脂質、肝機能検査値に基準値をこえる者がみられた。(3) 20~30歳代の某企業職員を対象に、喫煙習慣の有無と体重増加を来しやすい生活習慣との関連性を検討し

た。喫煙者（とくに男性）は非喫煙者と比べ、体重増加を生じやすい生活習慣を有していることが明らかとなった。(4) ライフスタイルの是正により過剰な体脂肪率が減少した場合、冠血管危険因子である高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常に改善を認めるか否かを検討した。その結果体重が不変でも体脂肪率が2ポイント以上減少する者では、これら異常は有意な改善を示した。(5) 糖尿病に関してはモデル動物による実験的研究を中心に食物繊維や大豆たん白質の予防上の有用性を明らかにしている。

II. 脳ドックに関する研究

現在本邦では400をこえる施設で脳ドック検診が行われている。そこで発見される疾患のなかで最も多いものが、潜在性脳梗塞である。当科でも2年前より同検診を行い本梗塞の危険因子を様々な角度より検討している。今回個々のライフスタイルと、心理社会的要因としてのパーソナリティの面からその成因を検討した。

その結果、ライフスタイルの面からは、過度な喫煙量(pack-years)、パーソナリティからは、社会的ストレスを受け易い過剰な律儀さと同調性が有意に潜在性脳梗塞の形式に関与することが示唆された。

III. 定期健診のコンピュータシステムに関する研究

成人病自動化健診（人間ドック）の成績を定期健診に代替した場合、複数の施設でその報告書作成に多くの労力を要している。そこで人間ドック受診者に対して、各企業別の労働基準監督署提出転記用コンピュータプログラムを作成した。

IV. MRIを用いた³¹P-MRSと超音波検査の臨床応用

³¹P-magnetic resonance spectroscopyは*in vivo*下で無侵襲に諸臓器のエネルギー代謝を半定量的に測定できる唯一の検査法である。今回本法を用いパーキンソン病、脳血管性パーキンソニズムに対する治療効果の差異を比較検討した。その結果前

者では、L-DOPA 投与後有意に、大脳基底核での酸化的リン酸化が賦活された。

超音波検査法もまた無侵襲に連続して、血管病変の有無とその程度を把握できる。今回大動脈炎症候群の症例と脳ドック受診者を対象に、頭蓋外頸動脈の形態を検討し、その有用性を評価した。

2月7-8日、第11回日本糖尿病動物研究会を主催した(会長 池田義雄, 於銀座ガスホール)。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T et al. Common carotid artery wall properties in Takayasu's arteritis. *Angiology* 1996; 47: 669-74.
- 2) Shimojo S (St. Marianna Univ.), Ebisawa T, Toyohara K, Honda H, Sakai O. Cerebrovascular disease in patients with chronic renal failure. *J Stroke Cereb Dis* 1996; 6: 157-9.
- 3) 森 豊, 畑 章一, 村川祐一, 加藤秀一, 池田義雄. 内臓脂肪型肥満OLETFラットの体脂肪分布ならびに耐糖能に及ぼす大豆たん白質の効果. *大豆たん白質研究会誌* 1996; 17: 108-13.
- 4) 豊原敬三, 池田義雄, 間島寧興(老人医療セ), 下条貞友(聖マ医大), 本田英比古, 酒井 紀. 脳血管性パーキンソニズムに対するL-DOPAの薬理効果と脳エネルギー代謝動態— ^{31}P -magnetic resonance spectroscopyによる脳エネルギー代謝面からの検討. *神経治療* 1997; 14: 161-8.
- 5) 和田高士, 豊原敬三, 大野 誠, 池田義雄. 問診情報の効率化とコンピュータ保存のための新方式. *日総合健診医会誌* 1996; 23: 367-71.
- 6) 和田高士, 豊原敬三, 大野 誠, 池田義雄. 問診・検査結果・自動判定指導の表示・入力新システムの開発. *日総合健診医会誌* 1996; 23: 372-7.
- 7) 和田高士, 豊原敬三, 大野 誠, 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. *日総合健診医会誌* 1996; 23: 378-80.
- 8) 佐々木温子, 安藤敏子*, 浅井久美子*, 牛込麻子*, 伊沢由紀子*, 三浦順子* (*社保新宿健診セ) ほか. 過去のみの運動習慣が現在検査成績, 習慣に及ぼす影響について. *日肥満会* 16回記録 1996; 16: 232-3.

II. 総 説

- 1) 池田義雄. ドック受診者の運動処方. *健康医* 1996; 41: 15-20.
- 2) 大野 誠. 治療すべき肥満の鑑別と治療の進め方. *日医新報* 1996; 第3787号(平成8年11月23日): 1-15.

- 3) 和田高士. 超音波血流計による大・中・小動脈流測定. *総合臨* 1996; 45: 2115-9.
- 4) 和田高士. 脳血流—超音波計測. *総合臨* 1997; 46: 45-8.
- 5) 佐々木温子, 森 豊, 池田義雄. 成人病検診の糖尿病管理への貢献度. *総合臨* 1996; 45: 2687-91.
- 6) 佐々木温子, 大野 誠. 肥満. *臨スポーツ医* 1996; 13: 1353-8.
- 7) 佐々木温子. LPLの結合蛋白としての機能. *現代医療* 1996; 28: 307-10.

III. 学会発表

- 1) Toyohara K, Shimojo S (St. Marianna Univ.), Honda H, Ebisawa T, Sakai O. The pharmacological effect of L-DOPA on the cerebral high energy metabolism in patients with vascular Parkinsonism evaluated by ^{31}P -MRS—with a special reference to the L-DOPA therapy. 3rd World Stroke Congress and 5th European Stroke Congress. Munich. Sept.
- 2) Ohno M, Ikeda Y. Clinical effectiveness of treatment using Mazindol in morbid and moderate obesity. 7th European Congress on Obesity. Barcelona. May.
- 3) Wada T, Ikeda Y. Effect of body fat rate loss on blood pressure. International Health Evaluation Association 1996. Victoria. Oct.
- 4) Sasaki A, Kondo K*, Sakamoto Y, Kurata H*, Matsumoto A* (*National Inst. Health and Nutrition). Smoking cessation increases the resistance of low density lipoprotein to oxidation. 66th Congress of European Atherosclerosis Society. Firenze. Jun.
- 5) 池田義雄. 血糖自己測定の臨床的意義. 第39回日本糖尿病学会. 福岡. 5月.
- 6) 池田義雄. 血糖自己測定法(SMBG)—その実際と評価. 第31回糖尿病学の進歩. 熊本. 2月.
- 7) 豊原敬三, 池田義雄, 海老沢俊浩, 長谷川節, 本田英比古, 酒井 紀ほか. ^{31}P -MRSによる脳エネルギー代謝の解析—第3報. パーキンソン病, 脳血管性パーキンソニズムに対するL-DOPAの薬理効果. 第14回日本神経治療学会総会. 横浜. 6月.
- 8) 豊原敬三, 和田高士, 荻原京子, 大野 誠, 池田義雄. 脳ドック受診者における潜在性脳虚血病変の危険因子について—ライフスタイルとパーソナリティからの検討. 第113回成医会総会. 東京. 10月.
- 9) 大野 誠. (シンポジウム) 治療すべき肥満とウェイトサイクリングを防ぐ減量指導の進め方. 第17回日本臨床栄養協会総会. 東京. 8月.

- 10) 大野 誠. (シンポジウム) 行動修正療法. 第 20 回 栄養改善学会. 東京. 9 月.
- 11) 和田高士, 池田義雄. 体脂肪率変動による脂質変化. 第 37 回日本人ドック学会. 熊本. 8 月.
- 12) 佐々木温子, 後藤美帆*, 松島慈子*(アスキー研究所), 池田義雄. 20, 30 代社員の喫煙に対する意識調査. 第 69 回日本産業衛生学会. 旭川. 6 月.

IV. 著 書

- 1) 池田義雄. IDDM の診断と管理の新しい指標と効果的な活用—抗 GAD 抗体検査を中心に—. 坂本信夫, 堀田饒編. 糖尿病 UP-DATE, 目指す新しい管理・治療とは. 東京: 医歯薬出版, 1996: 14-23.
- 2) 池田義雄. SMBG (血糖自己測定) の意義—過去・現在・未来「20 周年を記念して」. 日本糖尿病学会編. 糖尿病の療養指導 1996. 東京: 医歯薬出版, 1996: 170-5.
- 3) 大野 誠. 肥満の原因と予防 4 なぜ肥満になるのか, 5 肥満の予防とセルフケア. 日本肥満学会肥満症のてびき編集委員会編. 肥満・肥満症の指導マニュアル. 東京: 医歯薬出版, 1997: 29-56.
- 4) 和田高士. TCD 測定値と循環パラメーター. 日本脳神経超音波研究会機関誌編集委員会編. TCD マニュアル—経頭蓋超音波診断. 東京: 中外医学社. 1996: 41-5.

V. その他

- 1) 池田義雄. 肥満の判定. Mod Physician 1996; 16: 399-402.
- 2) 池田義雄. 肥満と肥満症. 診断と治療 1996; 84: 960-6.
- 3) 大野 誠. 民間のダイエット情報における誤解と注意点. 臨成人病 1997; 27: 441-7.
- 4) 佐々木温子, 大野 誠. ダイエットとウエイトサイクリング. 産婦の実際 1996; 45: 893-7.

スポーツ医学科

教授: 小原 誠 循環器, スポーツ医学, 運動療法
 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

1985 年 (昭和 60 年) 7 月, 現在のスポーツ医学科がスポーツ外来部として開設以来, 一貫して以下のような方法で研究を行なっている。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たち, 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。

1996 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・障害の関連につき検討をおこなった。特に足関節捻挫と足関節底屈・背屈筋力, 足関節内返し・外返し筋力の関係につき報告した。また, アメリカンフットボールのメディカルチェックについて新たなチェック項目の追加として特に足関節所見の検討を行った。足関節のストレス撮影, Cybex II による筋力測定を追加しその有用性を報告した。

中高年については前年に引き続き, 中高年の長距離ランナーと虚血性心疾患について報告した。また, 中高年の健康作り事業について, 新たに発足した文京区健康センターの 1 年目の現状と問題点につき検討し, 中高年の有所見者 (軽症高血圧, 高脂血症など) の監視下の運動療法の有用性につき報告した。

さらに中高年の運動習慣の変化と体力についても検討し, 運動習慣を持つ事によって加齢による全身持久力の低下予防も可能である事を報告した。

女子については前年に引き続き, 日本女子代表サッカー選手の 11 年間にわたる体力の変化について検討した。特に 1996 年の前年に比し筋力, VO_{2max} , 最大無酸素パワーなど著しい増加を認め, アトランタオリンピックに出場した事もあり, 効果的トレーニングが一因と思われた。

スポーツ選手のメディカルチェックについて, 医科系大学スポーツ外来での現状についてまとめた。つぎに日本のサッカーでのメディカルチェックの現

状について報告した。さらにメディカルチェックでの心電図検査の新しい概念 (Brugada 型心電図) について検討し, ECG 所見は経時的に変化する事が多く注意深い観察が必要であることを報告した。スポーツにおけるメディカルチェックはスポーツにおける突然死の予防のために行なわれるようになったが, 最近ではスポーツ選手の競技力向上やコンディショニングのためにメディカルチェックが実施されるようになってきており, スポーツ医学の進歩, 発展にともない MC の検査項目も内容が変貌していることが判明した。

前年よりスポーツ外来はスポーツクリニックとして付属病院の一部門として診療を行っているが, 最近 10 年間の診療統計よりみたスポーツ外傷・障害につき検討し報告した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 河野照茂, 大島 襄. 大腿の挫傷・肉離れ. *Orthopaedics* 1996; 9(10): 61-70.
- 2) 河野照茂, 佐藤美弥子, 中島幸則, 大島 襄. 医科大学スポーツ外来における競技選手のメディカルチェック. *臨床スポーツ医学* 1996; 10: 1125-31.
- 3) 河野照茂, 大島 襄, 高木俊男, 野村公寿, 鍋島和夫, 池田舜一ほか. 日本サッカーにおけるメディカルチェックの現状と課題. *Jpn J Sports Sci* 1996; 15(4): 265-9.
- 4) 太田 真, 小原 誠, 河野照茂, 木船耕太郎, 佐藤周, 中島幸則ほか. 100 回のフルマラソンを完走し得た虚血性心疾患の一例. *臨床スポーツ医学* 1997; 1: 81-9.
- 5) Kohno T, O'Hata N, Ohara M, Shirahata T, Endo Y, Satoh M, etc. Rehabilitation of ankle injuries in soccer players. *Proceedings of The First Asian Congress on Science and Football* 1996; 1: 63-74.
- 6) Satoh M, O'Hata N, Ohara M, Shirahata T, Kohno T, Endo Y, etc. Physical profile of women's football players in Japan. *Proceedings of The First Asian Congress on Science and Football* 1996; 1: 97-109.

II. 総 説

- 1) 小原 誠. 収縮中期クリック・収縮後期雑音症候群 (MSC-LSM 症候群) 循環器症候群 13, 別冊 日本臨牀社 1996; 13: 378-80.

III. 学会発表

- 1) 小原 誠, 河野照茂, 石山道子, 渡部幹夫, 宮川多津子 (文京区健康センター), 藤田温史 (東京アスレティッククラブ) ほか. 文京区健康センター開設 1 年目の現状. 第 96 回東京都衛生局学会. 東京. 5 月. [東京都衛生局学会誌 1996; 96: 140]
- 2) 里村敏彰, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, 大島 襄 (社団法人 東京慈恵会) ほか. 慈恵医大スポーツ医学科 10 年間の診療統計よりみた外傷・障害. 第 107 回日本体力医学会関東地方会. 東京. 6 月. [体力科学 1996; 45: 560].
- 3) 大山典明, 遠藤陽一, 河野照茂, 白旗敏克, 小原 誠 ほか. 大島 襄 (日本サッカー協会). 中高年齢者における運動習慣の変化と全身持久力. 第 51 回日本体力医学会大会. 広島. 9 月. [体力科学 1996; 45: 735].
- 4) 佐藤美弥子, 河野照茂, 遠藤陽一, 白旗敏克, 小原 誠, 大島 襄 ほか. 日本女子代表サッカー選手の体力の変化. 第 51 回日本体力医学会大会. 広島. 9 月. [体力科学 1996; 45: 880].
- 5) 中島幸則, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, 大島 襄 ほか. アメリカンフットボール選手の足関節捻挫と筋力. 第 51 回日本体力医学会大会. 広島. 9 月. [体力科学 1996; 45: 881].
- 6) 佐藤美弥子, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, 中島幸則, 大島 襄 ほか. 日本女子代表サッカー選手の身体的プロフィール. 第 113 回成医会総会. 慈恵医大. 10 月.
- 7) 河野照茂, 小原 誠, 白旗敏克, 遠藤陽一, 佐藤美弥子, 中島幸則, 大島 襄 ほか. メディカルチェックにつけ加えたいアメリカンフットボール選手の足関節所見. 第 7 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 奈良. 10 月.
- 8) 太田 真, 小原 誠, 河野照茂, 遠藤陽一, 白旗敏克, 大島 襄 ほか. メディカルチェックにおける Brugada 型心電図の意義. 第 7 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 奈良. 10 月.

V. その他

- 1) Kohno T, O'Hata N, Matsuoka M, Shimizu K, Aoki H. The change of physical conditions of youth football players in high altitude. *Proceedings of The First Asian Congress on Science and Football Tokyo*, 1996; 1: 294-300.
- 2) Morikawa T, O'Hata N, Takagi T, Nabeshima K, Kohno T, Kobayashi M, etc. Injuries of the players who participated in all Japan junior high school soccer tournament. *Proceedings of The First Asian Congress on Science and Football Tokyo*, 1996; 1: 275-85.

3) Kobayashi M, Aoki H, Kohno T, Nabeshima K, Fukubayashi T, O'Hata N, etc. Problems for the health of high school soccer players in the summer tournaments. —comparison of laboratory data of the players in summer and winter—. Proceedings of The First Asian Congress on Science and Football Tokyo, 1996; 1: 326-31.

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（田村）

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、島崎藤村（明治）と戦後の詩人たち（昭和）の作品を対象にした。

II. 平安末期物語の研究（常盤）

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

I. 原著論文

1) 田村圭司. 読みの場. 日本近代文学 1996; 54: 170-6.

1) 田村圭司. 感性と身体. 五〇年代の國文學 1996; 13: 112-8.

II. 学会発表

1) 田村圭司. 吉田一穂. 戦後の象. 平成 8 年近代詩研究会. 東京, 6 月.

III. 著書

1) 田村圭司, 島崎藤村, 天沢退二郎, 大岡 信, 岡田隆彦, 谷川俊太郎, 野山嘉正, 吉田熙生, 吉本隆明編. 日本名詩集成. 東京: 學燈社, 1996: 47-56.

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、イタリアにおいて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 (8). 法政研究 1996; 1(1): 533-98.

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（佐藤）

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。特に、本年度は成句に関する記述に力点を置いた。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 1997 年に出版の予定）。

II. 英語視聴覚教育・英語史（小原）

語学ラボラトリー学会の関東支部大学英語教育部の代表として、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）を行った。同時に、15 世紀英国のバーストン・レターズ、特にマーガレット・バーストンの書記達の綴り字上の特徴に着目して、研

究を行った。

研究業績

I. 学会発表

- 1) 小原 平, B.L.MS.Add. 34888, f. 18 に始まる Margaret Paston の 21 編の書簡の再考, 日本英文学会第 68 回大会, 東京, 5 月。

II. 著書

- 1) ショーン・ホーリー編 小原 平, 渡辺洋一, 人見憲司訳編, アメリカン・ポップ・フリーズ, 東京: 研究社出版, 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) へのいくつかの進路を考察する。

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 (Th. Storm, G. Keller, C.F. Meyer, D. von Liliencron) 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 (St. George, R.M. 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

近代文学の胎動期として十七世紀文学をとらえ, その汎ヨーロッパ的特質を, すぐれてバロックの性格にとむ宮廷歴史小説と考えられる H.A. Ziegler und Klipphausen: Die asiatische Banise を手掛かりに究明を続行。本年はその再終局面として, 同作品を日本語訳として刊行するため, 準備に大幅な時間を注いだ。

研究業績

I. 学会発表

- 1) 白崎嘉昭, セザンヌとリルケ, 一九世紀ドイツ文学研究会, 東京, 7 月。
- 2) 白崎嘉昭, 一九世紀前半のスイス像—外国作家の目に映ったスイス—, スイス文学研究会, 東京, 11 月。

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. 熱物理学

教科書「新編熱物理学」を執筆脱稿。'97 年 9 月 1 日刊行予定。

II. 反射光を用いた無侵襲血液酸素飽和度測定とその問題点

皮膚の上から光によって血液の酸素飽和度を求めるには, 透過光を分光して求める方法と反射光を分光して求める方法がある。皮膚に近い部分であれば場所を選ばずに測定できる反射測光法は, 透過光による場合と較べてその利用価値は大きい。しかし, 測光データの解析は透過光の場合ほど簡単ではない。

この度, フォトンの拡散領域変化に関するパラメーターの項を考慮した拡散方程式を用いて, 全血に対する反射測光データから酸素飽和度を導いた。その結果, 血液層の厚さを 1 mm~10 mm の範囲で変化させたときの酸素飽和度は, 実際の値をよく表していることがわかった。

経皮的に血液中の酸素飽和度を得るためには, 組織中の血液フラクションをヘマトクリット値に換算して表す必要があり, その値が低い場合は光の浸透

深さも変わる。しかし、このような場合にも組織の光散乱および吸収係数を与えることによって実際の値にかなり近づく。

これらのことから、各組織の光散乱および吸収係数は高い精度が要求される。公表されている値はかなりの幅を持っているため、組織ごとに光散乱および吸収係数を精度よく決定することが今後の最も重要な課題となる。

III. リン脂質膜の物性

1. リン脂質膜のリップル構造

ディパルミトイルフォスホコリン (DPPC) リポソーム膜が前転移と主転移の間(38°C)でとる膜構造のモデルを提出した。

これは鋸歯状のリップルモデルで、山の部分をゲル (G) 相、谷の部分をフルイド (F) 相とした。G 相の面積に対する F 相の面積の比率 α については、ESR による結果 0.23 を使用した。また、G 相での脂質分子の膜面内での占有面積に対する、F 相でのその比率 β については X 線回折による結果 1.32 ~ 1.56 を用いた。

これらのデータを用い、モデルに基づいて、G 相における DPPC 分子と膜面の法線とのなす角度を求めた所、25~34° という結果を得た。NMR による測定結果 $\theta=30^\circ$ を与える β の値は 1.46 であった。

また、CaCl₂ と NaCl の共存する溶液中における DPPC リポソーム膜の電気泳動による測定結果を、このモデルに基づいて解析した所、 $\alpha=1.46$ に対して、 $\beta=0.24$ となり、矛盾のない結果を得た。

2. リポソームの複屈折測定

コレステロールに多糖類であるプルランをつけたコレステロール修飾プルラン (Cholesterol-Pullulan) という物質がある。この濃度を変えながら EggPC リポソーム溶液と混合し、リポソームの分子配向秩序を複屈折測定法で求めた。その結果、Cholesterol-Pullulan のプルラン部の熱運動が膜内のコレステロール部に伝わり、膜内分子秩序を減少させる可能性があることが分かった。

IV. むれ転移の秩序変数の有限サイズ・スケーリング

むれ転移に関与する各界面の長さを測定することによって、秩序変数を定義した。秩序変数に有限サイズ・スケーリングと物理的仮説を適用して、関数形を決めた。仮説を確かめるために、有限の正方形格子において、スーパーコンピュータによるシミュレーションと共に数値的厳密解を求めた。系の一辺

のサイズは、シミュレーションが 128、数値的厳密解が 14 までである。数値解と理論はよく一致した。

界面の長さを計算するとむれ転移点を楽に決定することができることがわかった。他のあらゆる転移にも応用できることが長所である。有限サイズ・スケーリングの式の導出に用いた仮説が証明されていないことが課題であるが、数値計算の結果とはよく一致している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 丹羽宗弘, 血液中における光の散乱と伝播, 慈恵医大誌 1996; 111: 365-77.
- 2) Mishima K, Satoh K, and Suzuki K. Optical birefringence of multilamellar gel phase of cholesterol/phosphatidylcholine mixtures. Colloids and Surfaces 1996; 7: 83-9.

II. 学会発表

- 1) 佐藤幸一. リン脂質膜のリップル構造について, 基研短期公募研究会「膜の物理学」, 京都, 7月.
- 2) 美島清(昭和大), 佐藤幸一, 鈴木清光(東理大). 複屈折法によるコレステロール修飾多糖類の膜への組み込み評価, 第49回コロイドおよび界面化学討論会, 東京, 9月.
- 3) 加園克己. ポツツ模型におけるむれ転移の秩序変数の有限サイズ・スケーリング, 日本物理学会, 山口, 10月.

III. 著書

- 1) 藤城敏幸. 新編力学: 東京: 東京教学社, 1996.

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. セリウム (IV) 塩を用いる有機合成反応の開発

1. セリウム (IV) 塩を用いるアルケンとアセトンの反応: 硫酸セリウム (IV) 四水和物 (CS) を用いて含水中, 1-アルケンをアセトンと環流下で作用させると, anti-Markovnikov 反応が起こり, 新たに C-C 結合が形成されたケトン化合物が生成することが判明した。数種類のアルケンと, また他のセリ

ウム (IV) 塩を用いた反応についても検討をおこなっている。

2. セリウム (IV) 塩を用いる酢酸中における α , β -不飽和ケトンの反応: 硫酸セリウム (IV) 四水和物を用いて, 酢酸を溶媒として種々の α , β -不飽和ケトンを作作用させた。シクロブテノンや鎖状の α , β -不飽和ケトンを作作用させた場合, β 位にアセトキシル基が導入した化合物が得られた。

3. セリウム (IV) 塩を用いるアルケンへのカルボン酸の付加反応: 硫酸セリウム (IV) 塩を用いて 1-アルケンや環状アルケンに酢酸や蟻酸と作用させたところ, マルコニコフ付加したエステルが主生成物として得られることが判明した。これらの結果から, 鎖状アルケンよりも環状アルケンの方が反応性が高いことが判った。

4. アルコール中での硫酸セリウム (IV) によるシクロヘキサノン誘導体の酸化反応: 2-メチルシクロヘキサノンをメタノール中, 硫酸セリウム (IV) 四水和物と 50°C, 6 時間攪拌した。その結果, 開環した化合物の 6-オキソヘプタン酸メチルが得られた。

II. ステロイド-スピロ-チアゾリジンの ^{13}C NMR の研究

ステロイド-スピロ-チアゾリジンのスピラン炭素の立体配置は ^{13}C NMR スペクトルを使用することによって簡単に決定できることが判明した。つまりエクアトリアル $\text{C}_{\text{spirane}}-\text{N}$ 結合を有しているスピラン炭素のシグナルはアキシアル $\text{C}_{\text{spirane}}-\text{N}$ 結合を有しているものより, 常に 2.50~4.06 ppm 低磁場に現れる。以上から ^{13}C NMR スペクトルは, スピラン炭素の立体配置を決定するのに有効な手段であることが判った。

III. Stylostatin 1 とグリシンを含むアナログの構造と活性

Stylostatin 1 は細胞増殖阻害作用 (P388 白血病培養細胞 $\text{IC}_{50} = 0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$) を有する環状ヘプタペプチド, cyclo (Leu-Ala-Ile-Pro-Phe-Asn-Ser), である。我々は, Stylostatin 1 およびその構成アミノ酸の 1 つをグリシンで置換した数種類のアナログを合成し, これらのペプチドの円偏光二色性 (CD) スペクトルの測定と活性評価を行っている。Stylostatin 1 およびそのアナログの合成は液相法で行った。CD スペクトルの結果より, Stylostatin 1 は溶液中で rigid な構造をとっていることが示唆された。また, 合成 Stylostatin 1 の P388 白血病培養細胞に対する IC_{50} は $56 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Horiuchi A* (*Rikkyo Univ), Ikeda A*, Kanamori M*, Hosokawa H*, Sugiyama T (Kyushu Univ), Takahashi T. A new synthesis of *trans*-iodohydrins using iodine-cerium (IV) salts. J Chem Res (S) 1997; 60.

II. 学会発表

- 1) 斎藤嘉一* (*立教大), 舟山賢次*, 高橋知義, 堀内昭*. セリウム (IV) 塩を用いる α , β -不飽和ケトンとアルコールおよび酢酸との反応. 日本化学会第 71 秋季年会. 福岡. 10 月.
- 2) 橋元親夫, 工藤正明* (*芝浦工大), 小泊満生*. マッコウジラミオグロビン-(57-96)-テトラコンタペプチドと酸化型および還元型ヘムとの相互作用. 日本化学会第 71 秋季年会. 福岡. 10 月.
- 3) 斎藤嘉一* (*立教大), 舟山賢次*, 高橋知義, 杉山卓 (九州大), 堀内 昭*. セリウム (IV) 塩を用いる α , β -不飽和ケトンとアルコールおよび酢酸との反応 (第 2 報). 第 32 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム. 新潟. 11 月.
- 4) 植木鉄也* (*立教大), 三上広誠*, 橋元親夫, 高橋知義, 杉山 卓 (九州大), 堀内 昭*. セリウム (IV) 塩を用いるアルケンとアセトンとの反応. 日本化学会第 72 春季年会. 東京. 3 月.
- 5) 福島智明* (*立教大), 島村暢彦*, 斎藤嘉一*, 橋元親夫, 高橋知義. セリウム (IV) 塩を用いるアルケンへのカルボン酸の付加反応. 日本化学会第 72 春季年会. 東京. 3 月.
- 6) 舟山賢次* (*立教大), 斎藤嘉一*, 三上広誠*, 橋元親夫, 高橋知義, 杉山 卓 (九州大), 堀内 昭*. 硫酸セリウム (IV) を用いる酢酸中における α , β -不飽和ケトンの反応. 日本化学会第 72 春季年会. 東京. 3 月.
- 7) 何 良友* (*立教大), 紀 順俊*, 高橋知義, 堀内昭*. アルコール中での硫酸セリウム (IV) によるシクロヘキサノン誘導体の酸化反応. 日本化学会第 72 春季年会. 東京. 3 月.
- 8) 金森みゆき* (*立教大), 何 良友*, 紀 順俊*, 橋元親夫, 高橋知義, 杉山 卓 (九州大), 堀内 昭*. メタノール中でのヨウ素-硫酸セリウム (IV) による 2-アルキルシクロヘキサノン誘導体の酸化反応. 日本化学会第 72 春季年会. 東京. 3 月.
- 9) 落合慶子* (*立教大), 藤代浩子*, 橋元親夫, 高橋知義, 堀内 昭*. ヨウ素-セリウム (IV) 塩を用いる α , β -不飽和エステルおよびニトリルのヨウ素化反応. 日本化学会第 72 春季年会. 東京. 3 月.
- 10) 工藤 正明* (*芝浦工大), 鶴岡紫朗*, 触 秀敏*,

田巻 誠 (東邦大理), 橋元親夫, 小泊満生*. Stylostatin 1 とグリシンを含むアナログの合成および CD スペクトル. 日本化学会第 72 春季年会. 東京. 3 月.
11) 小竹文乃*, 齊川英明* (*神大川大理), 戸澤満智子. ガマ毒 bufadienolide の Displacement 薄層クロマトグラフィーによる分離と応用. 日本化学会第 72 春季年会. 東京. 3 月.

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. 花粉細胞に出現する特異的繊維構造

裸子植物の一種, ソテツ花粉を構成するすべての細胞の核および細胞質において, アカマツ花粉 (95 年度報告) と同様な特異的繊維状構造が出現することを電顕法, テクノビット包埋法, アクチン間接蛍光抗体法により明らかにした。これらの繊維状構造は, 乾燥状態にある成熟花粉粒では前葉体細胞, 生殖細胞および花粉管細胞のいずれにおいても観察されないが, 液体培地によって 2~4 日培養した花粉ではすべての細胞の核および細胞質内に出現した。各繊維は束状をなし, 配向はランダムであるが, 核内においてはしばしば核小体に近接して分布する。また蛍光染色した発芽花粉では, 前葉体細胞, 生殖細胞, 花粉管細胞の核および細胞質内にアクチン由来の蛍光が観察された。多くの蛍光は顆粒状であるが, 棒状を示すものもあり, 花粉管細胞の細胞質に特に多く分布する。アカマツおよびソテツにおける結果から繊維束はともに発芽または培養時に特異的に出現する構造であること, またこれらの繊維束の分布がアクチン蛍光の分布とよく一致することから, 繊維状構造はアクチン繊維である可能性が示唆された。

II. 花粉および葯組織の発達にともなうミオシン結合顆粒の動態

ムラサキツユクサの花粉および葯組織の発達過程において, ミオシン由来の蛍光によって標識される直径約 $2 \mu\text{m}$ の顆粒が, 組織特異的に消長することがテクノビット包埋法-ミオシン蛍光抗体法によ

て明らかになった。花粉母細胞, 花粉では減数分裂細糸期から四分子期の細胞質に少量のミオシン結合顆粒が出現する。小孢子期, 花粉 2 細胞期にはこれらは一時的に消失するが, 生殖細胞伸長期に再び現れはじめ, 成熟期には多量に形成される。タバタムでは, 花粉母細胞の細糸期~小孢子期にはほとんど観察されないが, 2 細胞期に出現しはじめ, 生殖細胞伸長期には多量に蓄積する。成熟期には再び消失する。葯の表皮, 内皮では細糸期~四分子期に出現するが, 前者は成熟期に, 後者は小孢子期に消失する。葯隔では, 全過程に出現するが, 中間層および維管束ではまったく出現しない。これらの顆粒の一部は多糖類を含む。以上より, 花粉および葯組織において, 発達に関与する組織特異的な顆粒形成と, それらの細胞内運動系の存在が示唆された。

III. ユリ花粉母細胞の減数分裂期に発現する遺伝子の解析

LIM (Lily messages Induced at Meiosis) 遺伝子群はユリの花粉母細胞の減数分裂期に転写される遺伝子群である。現在これらの遺伝子の生殖細胞形成過程における役割の解明を試みている。*LIM13* 遺伝子は既知の遺伝子産物に有意な相同性を示さない新規な遺伝子で, その予想されるアミノ酸配列に核移行シグナル様の配列が存在していた。*LIM13* 遺伝子産物のタンパク質レベルでの発現様式を明らかにするために, 抗 *LIM13* ポリクローナル抗体の作成を行い, 間接蛍光抗体法により, 細胞内所在の解析を行った。その結果, 核および細胞質内に *LIM13* 遺伝子産物由来の蛍光が検出された。また, セリンプロテアーゼをコードしていると考えられる *LIM9* 遺伝子の産物について, モノクローナル抗体を作成し間接蛍光抗体法による検討を試みた結果, 花粉母細胞の核のみに *LIM9* 由来の蛍光が出現することが明らかになった。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) 平塚理恵, 寺坂 治. 裸子植物の花粉管伸長機構 I. アカマツ花粉管における細胞内小胞. 日本花粉学会会誌; 1996; 42; 93-9.

II. 学会発表

- 1) 寺坂 治, 平塚理恵, 山田陽子* (*日女大). 花粉および葯組織の発達にともなうミオシンの動態. 第 8 回日本植物形態学会. 福岡. 10 月. [Plant Morphology 1996; 8: 81]

- 2) 平塚理恵, 寺坂 治. 裸子植物花粉の発芽時におけるアクチンおよび核内繊維の動態. 第 60 回日本植物学会. 福岡. 10 月.
- 3) 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 19 回日本分子生物学会. 札幌. 8 月.
- 4) 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 19 回日本分子生物学会. 札幌. 8 月.
- 5) 尾形信一*, 平塚理恵, 皆見政好*, 高瀬尚文*, 平塚和之*, 堀田康雄* (*奈良先端大). ユリ花粉母細胞において減数分裂時期に発現する LIM13 遺伝子産物の解析. 第 37 回日本植物生理学会. 京都. 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 37 回日本植物生理学会. 京都. 3 月.

が与えられたときの T の条件付き密度関数を考えるのが通常の方法である。その結果、結果は暗黙の内に得られる。

我々はこの命題の直接的な、かつ目で見ることの出来る証明を与える。

[証明の概略]

累次積分によって、分布関数 $F(t) = P(T \leq t)$ を決定する。

任意の零でないベクトル (z_1, \dots, z_n) に対し、このベクトルに依存した変数 u_1, \dots, u_n から v_1, \dots, v_n への直交行列による変換を行なう。

証明の鍵は、この直交変換で積分領域が不変であること、すなわち各々のベクトルの取り方に依存しないこと、である。それゆえ分布関数 $F(t)$ を得ることができる。

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

確率ベクトル (X, Y) が二変量正規分布に従うとする。 X と Y が統計的独立であることを検定するために、次のよく知られた事実が用いられる。

R を標本相関係数の確率変数とする。すると、変数

$$T = \sqrt{N-2} \frac{R}{\sqrt{1-R^2}}$$

は自由度 $N-2$ の t 分布に従う。

この性質は次の命題から導かれる：

$n = N-1$ とする。

$$Z_1, \dots, Z_n; U_1, \dots, U_n$$

が独立に標準正規分布に従うとき、

$$R = \frac{\sum_{i=1}^n Z_i U_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^n Z_i^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n U_i^2}}$$

であり、 $T = \sqrt{n-1} \frac{R}{\sqrt{1-R^2}}$ は自由度 $n-1$ の t 分布に従う。

この命題を証明するのに、 $(Z_1, \dots, Z_n) = (z_1, \dots, z_n)$,

〈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
助教授：芳賀佐和子 基礎看護学

成人看護学

教授：寺崎 明美 成人看護学
助教授：深谷智恵子 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

看護学科は講師以上の教員 14 名に助手も 10 名を加え、学生の教育と研究に携わっている。臨床実習に多大の時間を費やしながらも、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

継続テーマである体温測定に関して、今年度から、片麻痺患者の腋窩検温法の検討を行なっている。片麻痺患者 30 名を対象に、1 日 3 回 3 日間継続して腋窩温を左右同時に測定した。これにより、麻痺の別、病巣部位、測定体位、日差が左右の腋窩温に影響を与えていることが示唆された。

2. 入浴による身体負荷に関する研究

高齢者およびターミナル期の患者を対象に、機械入浴による身体負荷の比較検討を行なった。もともと血圧の低い患者では、入浴後に血圧の変動が少ないことが示唆された。引き続き、身体負荷の測定方法を検討し、安全で安楽な入浴方法を明確にしていきたいと考える。

成人看護学

1. 高齢者の死別による遺族ケア研究

8 年度は、上記前年度の科研（代表寺崎）テーマにおける調査において、量的調査の結論を導くにはデータ不足であったため、引き続き全国の大学・総合病院、老人ホーム、地域住民の各施設におけるクライアント 172 名の協力を得て、主に面接調査を行なった。

2. ICU における急性期のリハビリテーション

深谷は、現在上記テーマに取り組んでいる。

3. 慢性疾患患者の看護に関する研究

土屋は、慢性疾患患者におけるセルフケア推進のための患者教育方法の開発について研究を進めており、8 年度は自尊心・自己効力感に着目した糖尿病患者への援助効果について発表した。

4. 助手の小原と間瀬は、それぞれ科研費（奨励研究 A）を受け喉摘者とその家族の体験およびリハビリテーション過程に関する研究、化学療法を受け

るがん患者の看護の研究を行なった。

老人看護学

『痴呆性老人家族介護者の健康状態に関する研究』

痴呆性老人を自宅で介護している家族の疲労状態と燃えつき状態との関連性について分析を行なった結果、精神的疲労感（II/T）の訴えが多い介護者には、高い燃えつき状態が認められた。特に年齢の若い介護者と介護期間の短い介護者に多い傾向がみられた。一方、高齢の介護者は、精神的疲労感は強いが、燃えつき状態は低いという特徴を認めた。このように精神的疲労と高い燃えつき状態を認める介護者には、医療関係者による適切な健康管理と保健指導の介入が必要であることが示唆された。

精神看護学

1. 概日リズム睡眠障害の研究

近年、不規則な時間帯で勉強や労働をする人々のなかで、睡眠・覚醒リズム障害を起こす例が増している。なかでも、睡眠相後退症候群は最も多くみられる病態である。睡眠外来で、リズム障害の臨床的分類、誘因の検討、ビタミン B₁₂ や高照度光を用いた治療を進めている。症例は10代終わりから30歳までの、若い人に好発することが多く、睡眠日誌や睡眠ポリソムノグラフィ記録で生体リズムの著しい後退があることを確認し、その詳細を報告した。

2. 看護学生の専門職的社会化に関する研究

看護学を専攻する大学生の専門職的社会化を促す要因は、看護学教員が修士以上の学歴を有していることと、学生の入学時の偏差値が高いことが確認され、その結果を一部報告した。また、前年に引き続き、日本文化にあった専門職的社会化を測定する調査票を開発するための資料として、本学科の2期生卒業生を対象に、学生によるプログラム評価を実施し、1期生を含めて分析中である。

小児看護学

1. 小児看護の専門性を育てる要因の研究

子どもを理解してよい看護を行なっていると思われる、紹介された看護婦41名の面接結果より次の内容が明らかとなった。小児看護を選択した積極的な要因は、子どもが好きで、関わっていたい気持ちが優位を占めていた。看護婦は「子どもを尊重する、発達を助ける、両親を思いやる」気持ちがあり、また子どもとの相互作用で、仕事上の辛い時期を乗り越えていた。専門性を高めるためにそれらの要因に加えて、看護を継続することの重要性が示唆された。

2. 小児看護学の教育内容に関する研究

今年度は、95年の調査で課題となった付き添いがいる場合の検討として、16校、876名の学生を対象に、看護ケアの経験を中心とする調査を実施した。その結果、おむつ交換、排泄介助など多くの日常生活援助が、児にとって付き添いが行なうのがよいとの理由で、学生は行なっていない実態があきらかになり、付き添い率の高い病院での小児看護実習の検討の必要性が示唆された。

母性看護学

1. 専門職としての助産婦に対して、助産婦、他の医療職、及び一般の人がどのような認識を持っているかに関する研究

2. ふたごの母親の妊娠中から児が3歳になるくらいまでのサポートシステムに関する研究

3. 婦人科手術後の性生活の研究発表および研究結果を報告書（東京女性財団研究助成報告書）とした。

4. 女子大学生の性成熟傾向と性成熟に対する認識に関する研究を基礎体温の分析から行なっている。

地域看護学

1. 保健指導の構造と評価に関する研究

高齢者のセルフケアを助長する要件として、健康感（健康自己評価）に注目している。地域で生活している高齢者の健康感は社会的役割、手段的自立が保持されているかどうかと関連を持ち、健康感の良い者では保健行動や趣味活動が活発であった。手段的自立の値には同居家族の影響も見られた。

2. 地域看護学の教育方法に関する研究

学生の地域看護への指向性、実習環境条件、と実習自己評価との関連の検討をしている。

3. 高齢者の睡眠に関する研究

加齢が睡眠に及ぼす影響について在宅健常男性高齢者を対象にし、櫻井が佐々木（精神看護学）と共同研究している。睡眠活動リズムの活動量の平均と振幅は、80歳代は70歳代に比べ有意に低下していた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小玉敏江, 長谷川美香. 地域の高齢者の健康感と日常生活行動との関係. 日本看護学会誌 1997; 6(1): 16-25.
- 2) 斎藤禮子. 家庭療養中の子どもの指導とフォロー

アップ。小児看護 1996; 19(11): 1491-6.

- 3) 斎藤禮子, 後藤美枝子(国立小児), 伊藤良子(仙台病院), 山根幸子(岡山病院), 江口八千代(がんセンター), 滝沢恵子(大蔵病院). 小児看護のクオリティ向上のための研究. 平成8年度厚生省小児医療研究委託費 研究報告集, 国立小児病院 1996.
- 4) 佐々木三男, 交代性勤務. 産業精神保健 1996; 14(3): 169-76.
- 5) 山寺 亘, 佐々木三男, 伊藤 洋, 小曾根基裕, 佐野英孝, 松永直樹. 概日リズム睡眠障害に関する臨床的研究. 臨床精神医学 1996; 25(5): 587-600.
- 6) 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 No.15 1996; 99-105.
- 7) 濱中喜代, 児玉千代子(東海大), 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(北里大学院), 大矢智子(千葉県子ども病院), 吉武香代子. 付き添いのいる病院での小児看護実習における看護ケアの経験—4 県の学生に対する調査結果から—. 日本小児看護研究学会誌 1996; 5(2): 100-5.

II. 総 説

- 1) 高橋照子. 精神科領域における看護研究. 精神看護学 1996; 57: 2-5.
- 2) 濱中喜代. 術前オリエンテーションのポイント. 小児看護 1996; 19(13): 1710-4.
- 3) 吉武香代子. 看護教育のめざすもの. 看護教育 1996; 37(3): 180-3.

III. 学会発表

- 1) 大矢祐三子, 芳賀佐和子, 角濱春美, 吉武香代子. 機械浴槽による入浴前後のバイタルサインの変動に関する研究. 日本老年看護学会第1回学術集合同会. 千葉. 11月. (日本老年看護学会第1回学術集合同会抄録集 1996: 14).
- 2) 太田節子(愛知県立看護大学), 深川ゆかり. 学生の主体的学習を促す教育方法に関する研究. 第16回日本看護科学学会. 東京. 12月. (日本看護科学学会誌 1996; 16(2): 42-3).
- 3) 角濱春美, 芳賀佐和子, 大矢祐三子, 吉武香代子. 高齢者の血圧の左右差と経時変動. 第22回日本看護研究学会学術集合同会. 広島. 7月. (日本看護研究学会雑誌 1996; 19 臨時増刊: 124).
- 4) 倉島幸子(新潟大学), 稲垣美智子(金沢大学), 深川ゆかり, 中村久美子(杏林大学). 学生の「看護の気づき」のプロセス. 第16回日本看護科学学会. 東京. 12月. (日本看護科学学会誌 1996; 16(2): 46-7).
- 5) 斎藤禮子(講演). 病気の子ども・親のニーズと看

護. 第6回日本小児看護研究学会. 調布. 7月. (日本小児看護研究学会誌 1996; 5(2): 1-5).

- 6) 斎藤禮子. 小児病棟における看護方式と援助内容に関する研究. 第27回日本看護学会看護管理. 長崎. 9月. (第27回日本看護学会集録—看護管理—1996; 174-6).
- 7) 斎藤禮子, 濱中喜代, 斎藤ゆかり. 小児看護婦の専門性を育てる要因に関する研究. 第27回日本看護学会 小児看護. 京都. 11月. (第27回日本看護学会集録—小児看護—1996; 96-9).
- 8) 斎藤禮子, 斎藤ゆかり, 吉武香代子. 小児看護実習指導の実態—学校と臨床側指導者のかかわり—. 日本看護学教育学会 第6回学術集合同会. 静岡. 8月. (日本看護学教育学会誌 1996; 6(2): 136).
- 9) 坂上明子, 矢野恵子, 深川ゆかり, 竹内久清(聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院). 中高年女性における婦人科手術後の性生活. 第11回日本更年期医学会. 東京. 11月.
- 10) 坂上明子, 深川ゆかり. (助成研究実績報告)婦人科手術後の心身医学的研究. 第3回東京女性財団研究助成報告会. 東京. 12月.
- 11) 櫻井尚子, 櫻井美代子, 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—その2疲労と燃えつき状態の関連—. 第38回日本老年社会科学会. 岡山. 10月.
- 12) 櫻井尚子, 佐々木三男. 在宅高齢者の生活と睡眠. 第80回成医会第三支部例会. 東京. 11月.
- 13) 櫻井尚子, 佐々木三男. 在宅高齢者の睡眠覚醒サイクル. 第113回成医会総会. 東京. 10月.
- 14) 櫻井尚子, 佐々木三男. 在宅高齢者の睡眠覚醒パターンの調査. 第3回日本時間生物学会学術大会. 甲府. 11月.
- 15) 高橋照子. 看護学を専攻する大学生の専門職的社会化に関する研究. 第16回看護科学学会. 東京. 12月.
- 16) 土屋陽子, 和田詠子*, 浅輪昭代*, 刈谷育子*, 小山勝一** (*第三病院看護部, **内科学第3). 外来における糖尿病コントロール不良患者への継続的援助—自尊心・自己効力感を高める援助をめざして—. 第79回成医会第三支部例会. 東京. 7月.
- 17) 土屋陽子. (シンポジウム)糖尿病看護研究会の活動状況からみた糖尿病患者教育の現状と問題点. 日本糖尿病教育・看護学会設立総会. 東京. 10月. (日本糖尿病教育・看護学会誌 1997; 1: 29-33).
- 18) 寺崎明美, 間瀬由記, 山子輝子. 配偶者との死別による高齢者の悲嘆反応. 第10回日本サイコオンコロジー学会総会・第2回日本緩和医療学会総会合同大会. 東京. 3月.
- 19) 中村由美子(北里大学院), 児玉千代子(東海大),

- 吉武香代子. 小児看護における教室内実習の実態—その2—教員との面接による東京周辺4県の調査. 第6回日本看護学教育学会. 浜松, 8月. [日本看護学教育学会誌 1996; 6(2): 135].
- 20) 芳賀佐和子, 馬詰良樹. 体重・睡眠時間の週間変動. 第51回日本体力医学会大会. 広島, 9月. (体力科学 1996; 45(6): 749).
- 21) 長谷川ゆり子(慈恵柏看護専門学校), 櫻井美代子, 櫻井尚子. 痴呆性老人家族介護者の健康に関する研究—その1 燃えつき状態に焦点を当てて—. 第38回日本老年社会学会. 岡山, 10月.
- 22) 濱中喜代, 児玉千代子(東海大), 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(北里大学院), 大矢智子(千葉県こども病院), 吉武香代子. 付き添いのいる病院での小児看護実習における看護ケアの経験—4県の学生に対する調査結果から—. 第6回日本小児看護研究学会. 東京, 7月. (日本小児看護研究学会誌 1996; 5(1): 70-1).
- 23) 服部律子, 前原恵子, 矢野恵子, 坂上明子, 深川ゆかり. 双子の母親のサポートシステムに関する研究(第1報)—妊娠中—. 第37回日本母性衛生学会総会. 仙台, 10月.
- 24) 長谷川美香, 小玉敏江. 地域老人の健康感と日常生活状況との関係. 第27回日本看護学会地域看護文科学会. 山口, 10月.
- 25) Yano K, Sakajo A, Fukagawa Y. How are midwives as specialist grasped?—Comparison of recognition among midwives, other medical professions and the general public—. ICM 24th International Congress, Oslo, May. (ICM 24th Triennial Congress, 1996, Abstracts: 56).
- 26) 矢野恵子, 坂上明子, 深川ゆかり, 服部律子. ふたごの母親のサポートシステムに関する研究(第2報)—ふたご出生〜3歳頃—. 第37回日本母性衛生学会総会. 仙台, 10月.
- IV. 著 書
- 1) 小原 泉. スムーズな排泄の工夫. 寺崎明美編. 在宅介護がやさしくわかる本. 成美堂出版, 1997; 110-38.
- 2) 小玉敏江. 在宅介護の心構え, 他. 日本アピリティーズ協会編. 元気になれた. 1998.
- 3) 櫻井美代子. コミュニケーション障害他. 巻田ふき, 矢部弘子編. 老年者の生活と看護. 東京: 中央法規, 1996; 16-20, 68-77.
- 4) 櫻井美代子. 在宅痴呆性老人の介護を担う家族の健康状態に関する研究. 平成6年度日本火災福祉財団ジェロントロジー研究報告書, 1995; 316-65.
- 5) 坂上明子, 深川ゆかり. 婦人科手術後の心身医学的研究. 1995年度東京女性財団助成報告書, 1996; 1-61.
- 6) 櫻井尚子. 高額医療費制度, 高額療養費制度, 国際障害者年, 成人病, 地域医療, 都道府市区市町村地域福祉計画, 難聴, 入院. 浜田晴彦他編. 現代エイジング辞典. 東京. 早稲田出版部, 1996; 110, 137, 267, 313, 345, 347, 355.
- 7) 高橋照子. 新カリキュラムがめざす学生と教員の関係. 看護教育編集室編. 新カリキュラムがめざす授業. 東京. 医学書院, 1996; 2-5.
- 8) 土屋陽子. 透析看護における感染制御. 小林寛伊監修. 臨床看護セレクション. 新しい感染制御看護の知識と実際. 東京. へるす出版, 1996; 170-5.
- 9) 寺崎明美. 家庭で介護するために. 寺崎明美編. 在宅介護がやさしくわかる本. 東京. 成美堂出版, 1997; 1-25.
- 10) 縄 秀志, 深谷智恵子. 日常生活行動の維持をはかるための援助. 深谷智恵子, 藤野彰子編. クリニカルケアを必要とする人の看護. 東京. 中央法規, 1996; 38-49.
- 11) 芳賀佐和子. 治療・検査を受ける患者への看護. 小玉香津子他編. 看護の基礎技術 II. 東京. 学習研究社, 1996; 124-130, 465-469.
- 12) 深谷智恵子. 「生と死」クリティカルケアの提起するもの. 深谷智恵子, 藤野彰子編. クリティカルケアを必要とする人の看護. 東京. 中央法規, 1996; 10.
- 13) 深谷智恵子. クリティカルケアの特徴. 深谷智恵子, 藤野彰子編. クリティカルケアを必要とする人の看護. 東京. 中央法規, 1996; 14-25.
- 14) 深谷智恵子. 急性呼吸不全患者の臨床症状の観察. Emergency Nursing 1996; 9: 19-25.
- 15) 深川ゆかり. 手術後のセックス. Health & Life 1996; 9(140): 10-1.
- 16) 間瀬由記. 快適な睡眠. 寺崎明美編. 在宅介護がやさしくわかる本. 東京. 成美堂出版, 1997; 50-75.
- 17) 山子輝子. 入浴・清拭の工夫. 寺崎明美編. 在宅介護がやさしくわかる本. 東京. 成美堂出版, 1997; 140-64.
- 18) 山子輝子. 身体の移動の工夫. 寺崎明美編. 在宅介護がやさしくわかる本. 東京. 成美堂出版, 1997; 198-216.
- 19) 吉武香代子. (シンポジウム) 看護の本質に立って看護基礎教育のあり方を考える. 第6回日本看護学教育学会. 浜松, 8月. (日本看護学教育学会誌 1996; 6(2): 33-7).
- V. その他
- 1) 高橋照子. 私のカリキュラム論. 看護教育 1996; 37(3): 202-3.

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。

'96年度の申請件数は182件('95年度207件)、うち不承認となった申請件数は1件であった。

'96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	55				55	55
	第 III 相試験	93				93	93
	第 IV 相試験	1				1	1
医療用具治験		4				4	4
新しい診療手技		7				7	7
移植・人工臓器							
人為的受精操作		1				1	1
その他の臨床研究		8				8	8
遺伝子操作		1				1	1
RI基礎研究		1				1	1
病原微生物		2				2	2
人細胞融合							
人癌細胞		2				2	2
発癌研究							
その他		6	1			7	7
合計		181	1	0	0	182	182

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82人、学外共同研究で52人の教授が補助を受けている。

平成8年度（'96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	
8 (1996)	7	960	3	150	10	1,110	
計	82	11,589	52	1,950	134	13,539	

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
生理学第 1	馬詰良樹教授 他 4 名	生体組織の機能を支える分子が構築されていることの一般的意義：核磁気共鳴法により、生体機能分子と相互作用する水に着目して	120 万円	清水・北原 川村 各教授
*3生化学第 1	大川 清教授 他 6 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—ドキシソルピシン、シスプラチン耐性細胞株を用いた基礎的前臨床的研究—	50 万円	大石・田中 両教授
微生物学第 2	益田昭吾教授 他 13 名	易感染性宿主あるいは易感染性部位における細菌性感染症に関する総合的研究	120 万円	岡野・青木 黒澤・森山 各教授
脳神経外科学	阿部俊昭教授 他 10 名	経頭蓋骨超音波照射によるクモ膜下血腫溶解療法の研究	120 万円	川上・望月*1 両教授
*3麻酔科学	天木嘉清教授 他 4 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	50 万円	高津・望月*2 両教授
微生物学第 1 DNA 医学 研究 研究所所長	大野典也教授 他 2 名	抗原提示関連機能分子の遺伝子導入を用いた新たな免疫療法の開発と臨床応用に関する基礎的研究	300 万円	新村・戸田 両教授
DNA 医学 研究所遺伝子 治療研究部門	衛藤義勝教授 他 10 名	遺伝病の遺伝子治療に関する研究、特に中枢神経障害の遺伝子治療に関する研究	200 万円	酒井・前川 両教授

*1 内科学第 4 教授として

*2 青戸病院内科学教授として

*3 継続申請講座

研究課題：生体組織の機能を支える分子が構築されていることの一般的意義（核磁気共鳴法により、生体機能分子と相互作用する水に着目して）

研究代表者：生理学講座第 1 馬詰 良樹

タンパク質をはじめとする生体の構成分子が、生体機能を支える基本要素である。これらの分子が特殊な構築をもって組み立てられ、生体組織構造を形成しているのには合目的的な意義があるに違いないと推論される。しかしこの意義が個別の組織について生体機能変化や病態変化に伴う分子構築変化をもとに議論されているのが一般である。

本研究は、生体一般に共通する構造構築の意義を抽出することを目指して、複数の組織における生体機能分子と水との相互作用を核磁気共鳴法を応用して比較検討することを目的としている。

本年度は、角膜（ウサギ）と骨格筋（カエル縫工筋からの単離スキンドファイバー）での研究が中心となった。角膜では水を強く構造化していることが示唆された。一方、骨格筋ではフィラメント間の

水が主として自由水と結合水の間時的性質を示した。両者の結果の差は、おのおのの組織の生理機能の視点から考察すると、合目的的に解釈される。

以上のことから、次に仮説をたてた。

生物組織はその担うべき機能の動的であるか静的であるかによって、組織内の水構造を調節し、構造化された水の特徴を積極的に利用している。核磁気共鳴画像診断法開発のきっかけとなった腫瘍組織の水が正常組織ほどには構造化されていないという知見は、腫瘍組織の活発な活動を考えればこの仮説に合致する。この仮説を検証するための実験を開始している。

*

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—ドキシソルピシン、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 2 大川 清
共同研究者：生化学講座第 1 朝倉 正
生化学講座第 1 高田 耕司
産婦人科学講座 田中 忠夫

産科婦人科学講座	横山 志郎
泌尿器科学講座	大石 幸彦
泌尿器科学講座	浅野 晃司

共同研究者：微生物学講座第2	関 啓子
微生物学講座第2	櫻田 純次
微生物学講座第2	村井 美代
外科学講座第2	青木 照明
外科学講座第2	高山 澄夫
外科学講座第2	佐野 芳史
外科学講座第2	二村 浩史
心臓外科学講座	黒澤 博身
心臓外科学講座	水野 朝敏
耳鼻咽喉科学講座	森山 寛
耳鼻咽喉科学講座	富谷 義徳

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の細胞内動態の検索から、P糖蛋白質に汲み出されずにドキシソルピシン (DXR) 耐性細胞に対して抗腫瘍効果を発揮する最少効果単位のDXR複合体として数種のペプチドDXR複合体が候補として挙げられた。その内最も協力的なペプチドパートナーはグルタチオン (GSH) であった。GSH結合DXR複合体 (GSH-DXR) は、DXR耐性細胞のみならず感受性細胞に対してもDXRに比べて非常に強い抗腫瘍効果を発揮したので、その強い抗腫瘍効果発現機構を調べた。その結果 ① GSH-DXRの効果増強にはSH基の関与が重要である。② GSH-DXRは解毒機構に関与するグルタチオン-S-トランスフェラーゼ活性を非拮抗的に阻害する。③ DNAの複製、転写に重要な働きをするトポイソメラーゼII活性をDXRよりも強く阻害し、アポトーシス (DNAの断片化) を誘導する。の3つの事実が抗腫瘍効果増強に密接に関連することを明かにした。これはまたGSH-DXRはマルチファクトリアルな各種薬剤耐性を克服できる薬剤としても期待される。さらにGSH-DXRのミトコンドリア呼吸鎖への影響は非常に弱く、副作用軽減も期待された。

産科婦人科学講座では、ヒトCDDP耐性卵巣癌細胞からCDDP耐性遺伝子がcloningしたので、当該cDNAからのrecombinant蛋白質の機能を調べた。本cDNAを導入してトランスフェクタント細胞を作製し、抗Fas抗体による細胞死を比較した結果から、本cDNAは抗Fas抗体により誘導されるアポトーシスを強く抑制し耐性を示すことを明らかにした。

泌尿器科学講座では、CDDPに対して感受性の高い膀胱癌の手術検体からmRNAを抽出し、RT-PCR法により上記CDDP耐性遺伝子の発現を調べたところ、いずれの検体にも発現が確認された。今後、本遺伝子の発現の程度と腫瘍の性格化学療法の効果、予後等との相関の有無に関して検討していく。

*

研究課題：易感染性宿主あるいは易感染性部位における細菌性感染症に関する総合的研究

研究代表者：微生物学講座第2 益田 昭吾

標記の課題の下に研究を行い、以下の結果を得た。

微生物学講座第2では実験的移植腫瘍内で黄色ブドウ球菌が活発に増殖する現象における白血球の役割についてさらに追求した結果、白血球に取り込まれた黄色ブドウ球菌は約90%が2時間以内に殺菌されるものの殺菌され残った菌は再び増殖を始めたのに反しコアグラゼ陰性ブドウ球菌は殺菌され残った菌が再び増殖することはなく黄色ブドウ球菌とコアグラゼ陰性ブドウ球菌の対照的な増殖性とよく一致した。また黄色ブドウ球菌がファイブロネクチンやラミニンあるいはコラーゲンのような細胞外マトリックスと親和性のあるタンパクを細胞壁に保有している。この事実を創傷感染症をおこすこととの関連でとらえる第一歩として、臨床分離黄色ブドウ球菌の諸株が細胞外マトリックスをどのくらい吸着するかを検討した。その結果、吸着量には大きな差異が認められたが、マウスにおける病原性との間にはっきりとした相関が得られないので、現在線維芽細胞に効率よく取り込まれる現象との関連などを追求している。

外科学講座第2では消化器ガン患者の血清を用い、緑膿菌に対する殺菌力を指標にして検討した結果、ガン患者の血清の殺菌力が正常人血清よりも勝っている場合と劣っている場合のふたつがあることがわかった。今後それぞれの場合について易感染性との相関を検討する予定である。

心臓外科学講座では手術のために待機中の患者について末梢血中の白血球の食作用を検討したが、現在までのところ患者に特有の食菌ブランク像が観察された例はなかった。今後重症の患者の場合やできれば心内膜炎の患者の白血球機能も検討したいと考えている。

耳鼻咽喉科では大腸菌あるいは緑膿菌を対象として食菌ブランク法の基本的条件を確立した。頭頸部腫瘍患者の血液を用いて、病巣由来の起炎菌と考え

られる細菌種の応じた特異的な食菌作用の昂進を観察した。

*

研究課題：経頭蓋骨超音波照射によるクモ膜下血腫溶解療法の研究

研究代表者：脳神経外科学講座 阿部 俊昭

脳血管攣縮の病態生理はいまだに解明されていないが、その引き金はクモ膜下血腫であることは臨床的ならびに基礎的に示されている。したがって可及的早期にクモ膜下血腫を除去することが脳血管攣縮の予防法と考えられ、脳槽灌流や血栓溶解剤の髄腔内投与が行われている。しかしこれらの治療は新たな出血や感染の危険を伴う上に、患者に苦痛を強いる為に、より安全で苦痛のない治療法の開発が望まれている。本研究は、超音波照射が血栓溶解を促進する事実に着目し、患者を安静状態にしたまま頭皮上より経頭蓋骨的に超音波照射を行い、クモ膜下血腫を安全かつ高速に溶解し、脳血管攣縮を予防することを目的とする。今年度は本研究第一段階として、ヒト陳旧性血栓を作成し、これに超音波照射を行った。健康人の全血 3 ml より作成した陳旧性血栓 (24 時間) をウロキナーゼ 2 mg/ml 溶液中に静置し、周波数 211.5 KHz、照射パワー 0.25 W/cm² で超音波照射を 12 時間施行した。血栓の溶解効果は、照射前後の血栓の重量減少率と、溶液中の FDP-DD 濃度で評価した。その結果、超音波照射群は対照群に比較し重量減少率で 42%、FDP-DD 濃度で 61% の血栓溶解増強効果が認められた。血栓溶解剤の超音波照射を併用することにより、著名な血栓溶解増強効果があることを確認した。この機序は、超音波の直接的な血栓の破壊作用ではなく、溶解表面に対する振動浸透作用によると推察されている。すなわち血栓溶解剤を血栓の中心部まで迅速に浸透させることにより、血栓溶解増強効果を示したものと考えられた。また *in vitro* で超音波照射による血栓溶解増強効果を確認した。今後動物モデルを作成し、*in vivo* での本効果の検討を加えていく予定である。

*

研究課題：新たな腫瘍免疫療法の開発を目的とした、担癌マウスを用いた抗原提示細胞、T 細胞機能の解析

研究代表者：微生物学講座第 1 大野 典也

共同研究者：皮膚科学講座 新村 真人

内科学講座第 1 銭谷 幹男

皮膚科学講座 本田まりこ

DNA 医学研究所悪性腫瘍治療研究部

門 山田 順子

腫瘍細胞は宿主の免疫監視機構を逃れて増殖するが、その機序に腫瘍量増大に伴う宿主の免疫応答能低下が関与することが知られている。しかし、腫瘍量の増大による抗原提示細胞の腫瘍抗原提示能、T 細胞の反応性の経時的変化は明らかでない。我々は担癌個体の腫瘍抗原提示能を増強させることにより抗腫瘍免疫能を誘導する新たな腫瘍免疫療法の開発を目指しているが、そのためには担癌宿主の抗原提示能、T 細胞の反応性の経時的変化を詳細に解析する必要がある。

そこで我々は BALB/c マウスに syngeneic な大腸癌細胞株 c-26 を皮下接種し担癌モデルを作成し、種々の担癌状態における脾細胞の反応性、抗原提示細胞の抗原提示能、T 細胞の反応性を解析した。脾細胞の反応性を IL-2 産生量により評価すると、非担癌状態では IL-2 産生はほとんど認めないが、腫瘍接種後 1 週～3 週と腫瘍量の増大に伴い IL-2 産生量は経時的に増加し、3 週間後でピークとなり担癌末期 (6 週) まで持続することが明らかになった。また、種々の担癌状態の脾細胞を抗原提示細胞 (マクロファージ) 分画、T 細胞分画に分けて混合培養し上清中の IL-2 産生量により抗原提示能、T 細胞反応性を評価した結果、腫瘍量の多寡によるマクロファージの抗原提示能の差異は認められないこと、T 細胞反応性は腫瘍量が増大するにつれ増強する傾向があることが示された。

以上の検討により、抗原提示能は腫瘍量の多寡により変化しないが、T 細胞反応性は腫瘍量の増大に伴いむしろ増強することが示された。この T 細胞反応性増強が腫瘍特異的の反応か否か現在検討中であるが、担癌末期の T 細胞は抗原提示細胞と反応して IL-2 は産生し得ても、腫瘍特異的 CTL 誘導ができない可能性もある。そのため担癌末期における抗原提示細胞から T 細胞への B7/B70-CD28 を介した副刺激に障害がないか検討する予定である。また抗原提示細胞のモノカイン産生能の腫瘍量の増大に伴う経時的変化についても検討中である。

*

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：麻酔科学講座 天木 嘉清

共同研究者：法医学講座 高津 光洋

法医学講座 丸山 恭子

第 3 病院内科学講座 2 岡野 弘

小児科学講座 永倉 俊和

1. 研究目的

プロスタグランジン類に代表されるエイコサノイドは、オータコイドとして生体の種々の反応に関与することが知られるが、定性・定量法の困難なことから未だ不明なことが多い。また胃におけるサイトプロテクションや幾つかの生理的反応に、また劇症肝炎における PGE₂ の救命効果など臨床的な急性反応においても重要な役割を担っていることが報告されている。しかし実際の臨床の指標として用いる場合には、その多種類・微量という点から、測定自体が難しいという問題点がある。

質量分析法はこれらエイコサノイド発見当初よりその構造決定に利用されるなど、定性及び定量法は確立されているが、医学試料に応用するためには感度を上げるといっただけでない臨床試料を測定的に導入する為のいくつかの問題が残されている。

慈恵医大では大学の支援を受け、現在までにガスクロマト質量分析法を用いたこれらの問題について学内の共同研究グループにより解決されつつあり、この成果を利用して医学試料におけるエイコサノイド類を定性定量し、生体における種々のエイコサノイドの臨床的な変動について測定を試み、それらの作用また測定の臨床指標としての評価について検討を試みようとするものであった。

2. 研究成果

2年間にわたる共同研究を組織し、種々の臨床試料を用いた測定法の標準化を試み、一定の基準にて9種類のエイコサノイド (TXB₂, 6-keto PGF_{1α}, PGF_{2α}, 8-epi PGF_{2α}, 9α-11β PGF₂, PGE₂,

PGE₁, PGD₂, PGD₃) の1試料からの一斉分析法を確立し、その方法を用いて、血液・髄液・尿・肺胞洗浄液 (以上法医学的な試料も含む) また細胞培養液からの分析を可能とした。

1) ヒト臍帯血より血液幹細胞因子で誘導した培養肥満細胞を用い、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9α-11β 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を実証した。またこの細胞を用いてエイコサペンタエン酸 (EPA) 添加により、PGD₃の産生を初めて実証した。

2) 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。しかしこの例では、一般のアレルゲンにたいする抗体価は高くなかった。

3) 髄液中のPGを測定したところ、ほぼ測定対象の全種のPGが髄膜炎前後に関連して変化することを見出し、特に微小血管での血圧調節作用を行っているTXB₂と6-keto PGF_{1α}の変動に似た現象が、ウイルス性髄膜炎等の病態進行と関連して測定され、脳圧調節などに関連する髄液内ひいては脳室内におけるPGの重要性を示唆する結果を得た。

あ と が き

編集委員長 山下 廣

東京慈恵会医科大学教育・研究年報, 第 16 号, 1996 年版は予定通り刊行される運びとなりました。執筆の労をとられた教授各位, 並びに編集, 校正等にご尽力いただいた皆様に心からお礼を申し上げます。

本年報は本学の教育・研究体勢の拡充強化に役立てることを意図して, 同時に広く慈恵医大の教育・研究の現況を知っていただくことも目的の一つとして昭和 57 年(1981 年)に刊行されました。タイトルは教育・研究年報とありますが, カリキュラムの改変, 病院における診療科の編成等, 従来講座を中心とする教育を受け持つ場の構造が様変わりしており, それを反映して, 教育に関する報告が殆ど記載されず教育・研究年報とするタイトルとの解離が起こっており, この点を考慮されるべき時がきているのではと強く感じました。

研究業績に関しては, 年々その編数を制限せざるを得ない程に成果をあげられております。この情報に満ちた年報を生命あるものにするには, 研究面における横の連絡をはかるとともに, お互いにこれを積極的に利用し役立てることであらうと思われま。利用されないで書棚に飾られるだけでは, ただの活字の堆積物にすぎないのではないのでしょうか。

おわりに, 毎年のことではありますが, 編集, 出版のためにご協力いただいた学事科西澤 勇氏, 医学情報センター図書館裏田和夫氏に改めてお礼申し上げます。

平成 9 年 8 月

編集委員長: 山下 廣

編集委員: 栗原 敏

小森 亮, 松井道彦

B細胞	[体 力]	217	CYP2C12	[解 2]	26
			CYP3A2	[解 2]	26
			CYP3A18	[解 2]	26
	C			D	
カレント・クランプ	[薬 2]	43	デキストラン	[柏 救]	184
チロシンリン酸化能	[三病内 1]	98	データーバンク	[脳 外]	141
チロシン水酸化酵素	[神 研]	207	ドーパミン	[麻 酔]	167
			ドーパミン受容体	[精 神]	106
着衣障害	[リハ]	171	大腸癌	[三病内 1]	99
遅発性脳損傷	[脳 外]	141		[外 1]	125
痴呆	[内 3]	86	大腸癌動注療法	[外 2]	130
	[精 神]	106	大腸ポリペクトミー	[内 視]	175
	[神 研]	207	大腸 sm 癌	[病 理]	46
地域保健	[環 保 医]	60		[内 1]	74
蓄積脂肪量	[法 医]	64	大動脈弓部石炭化陰影	[柏 内]	179
蝶番型人工膝関節	[整 形]	136	大脳皮質低形成	[神 研]	206
腸間膜脂肪	[法 医]	63	第3染色体	[三病内 2]	102
長期減酸治療	[外 2]	129	大豆蛋白	[柏 内]	179
直腸癌	[外 2]	130	男女差	[リハ]	170
直腸癌低位前方切除術	[外 2]	130	断眠療法	[精 神]	106
長距離ランナー	[健 医]	222	電磁場	[リハ]	170
超音波カラードプラ法	[内 視]	174	電磁環境	[ME]	209
超音波検査	[健 医]	221	電顕法	[医 国 領]	229
超音波マイクロカプセルミサイル法	[ME]	210	洞不全症候群	[内 4 (青)]	94
超音波内視鏡 (EUS)	[内 視]	175	動眼反応	[宇 宙]	218
超音波照射	[脳 外]	141	導管型前立腺癌	[病 理]	45
中耳粘膜ガス交換能	[耳 鼻]	163	同期波	[薬 2]	43
中耳真珠腫	[耳 鼻]	162	動脈硬化	[内 4 (青)]	94
中間筋	[解 2]	26		[柏 内]	178
中枢性弛緩	[麻 酔]	167	動脈瘤	[脳 外]	140
中枢神経系	[解 1]	24	貪食	[微 2]	57
			同種組織移植	[形 成]	145
¹³ C NMR	[医 国 領]	228	動的量的視野	[眼]	159
C3a 濃度	[外 1]	124	動揺病	[耳 鼻]	163
Ca ²⁺ トランジェント	[生 2]	31			
capture-recapture 法	[環 保 医]	61	Diode Laser 治療	[内 視]	175
carbidopa	[神 研]	207	DDS	[ME]	209
carbohydrate deficient glycoprotein syndrome	[生 化 1]	35	deflation reflex	[薬 2]	43
carbohydrate deficient transferrin (CDT)	[生 化 1]	35	desendozepine	[薬 1]	40
CD4	[解 2]	27	diabetic heart	[内 3]	85
CD8	[解 2]	27	DNA 分析	[法 医]	64
CD80	[熱 医]	66	DNA ポリメラーゼ	[熱 医]	66
CD86	[熱 医]	66	DNA 診断	[熱 医]	67
cDNA	[生 化 2]	37	DNA 損傷	[環 保 医]	59
CDR グラフト法	[微 1]	52	Donorbility	[外 2]	130
C型肝炎	[小 児]	110	Dynamic Cardiomyoplasty	[心 外]	148
C型慢性肝炎	[内 1]	74			
Cholesterol-Pullulan	[医 国 領]	227	E		
collagen matrix remodeling	[三病内 2]	103	エキスパンダー	[形 成]	144
Conductance catheter	[心 外]	148	エクオリン	[生 2]	31
contact immunotherapy	[皮]	115	エクソン増幅法	[三病内 2]	102
COS-1細胞	[神 研]	206	エンドトキシン	[外 2]	130
Costimulatu signal	[脳 外]	140	エンドトキシン吸着フィルター	[柏 救]	185
CT	[三病内 2]	102	エネルギー変換機構	[生 1]	29
Cybox II	[健 医]	222			

ヘリコバクターピロリ (<i>Helicobacter pylori</i>)	[臨 検] 69 [外 2] 129 [内 視] 174 [柏 内] 178	比較生物学 非観血的左室機能評価法 光接触皮膚炎 引きこもり 肥満	[生 化 2] 37 [リハ] 171 [皮] 115 [精 神] 105 [生 化 2] 38 [健 医] 220
ヘルペスウイルス感染症	[皮] 115	貧食能	[外 1] 124
ヘテロサイクリックアミン	[環 保 医] 60	脾索毛細血管	[D N A] 201
ヒラメ筋	[体 力] 216	皮膚 Lewy 小体	[神 研] 207
ヒト・マスト細胞の培養	[小 児] 111	脾腫	[熱 医] 66
ヒト ACE 遺伝子	[内 4 (青)] 93	非ステロイド性抗炎症薬	[臨 検] 70
ヒト IgA	[R I] 214	非定型精神病	[精 神] 106
ヒト乳頭腫ウイルス	[皮] 115	膝内側側副靭帯	[整 形] 135
ヒト膵臓癌	[微 1] 54	膝前十字靭帯	[整 形] 135
ホールセル・パッチクランプ法	[薬 2] 43	法医病理学	[法 医] 63
肺アスペルギローマ	[三病内 2] 102	歩行分析システム	[リハ] 170
肺癌	[三病内 2] 102 [D N A] 195	報告書作成システム	[放] 120
肺上皮細胞	[D N A] 195	翻訳フレームシフト	[生 化 2] 37
肺換気シンチ	[外 1] 124	哺乳動物脾臓	[D N A] 201
肺換気運動	[薬 2] 42	哺乳行動	[小 児] 110
背景胃粘膜変化	[外 2] 130	放射化	[放] 120
肺血流シンチ	[外 1] 124	放射性ヨウ素	[R I] 214
敗血症	[微 1] 54 [柏 救] 185	放射線感受性プロモーター	[微 1] 53
肺線維症	[D N A] 195	放射線抵抗性	[放] 121
肺伸張受容器	[薬 2] 43	胞状奇胎	[病 理] 45
背側指神経	[形 成] 144	³ H-IP	[R I] 215
廃用性筋萎縮	[リハ] 170	HBs 抗原	[内 1] 74
白血球傷害作用	[体 力] 216	HBV	[内 1] 74
白血病	[微 2] 57 [内 3] 85 [D N A] 199	HCV	[三病内 1] 98
白血球細胞	[内 4 (青)] 94	heat shock	[生 化 1] 35
白筋	[解 2] 26	Heat shock protein	[脳 外] 141
白内障手術	[眼] 159	hemiresection interposition arthroplasty	[整 形] 136
半月板	[整 形] 136	Hering-Breuer 反射	[薬 2] 43
半月板の損傷	[放] 120	HGF	[三病内 1] 98
反射測光	[医 国 領] 226	HGF 門脈内投与	[外 1] 125
針事故	[柏 内] 178	H-反射	[リハ] 170
発症年齢	[環 保 医] 61	Hill の式	[生 2] 31
平滑筋	[生 1] 29 [生 2] 32	HIV-1	[D N A] 202
平滑筋型 α -アクチン (α -SMA)	[内 2] 79	HIV ウイルス	[微 1] 52
閉経後骨粗鬆症	[整 形] 135	HL-60	[解 2] 27
閉塞性黄疸	[内 視] 175	HP-ADH	[内 1] 74
変形性膝関節症	[放] 119 [整 形] 136	HPLC	[整 形] 135
変形性股関節症	[整 形] 136	hsp70	[生 化 1] 34
扁桃体	[神 研] 207	human papilloma virus	[皮] 115
扁桃体中心核	[薬 2] 44	human xenograft	[脳 外] 140
肥大心	[病 理] 46	hypoxanthine	[内 2] 80
皮膚温度感覚検査法	[内 3] 85		
皮膚レーザーセンター	[皮] 116	I	
皮膚酸素炭酸ガス分圧	[三病内 1] 98	イメージングプレート	[R I] 215
皮膚色素異常疾患	[形 成] 145	インドヒラマキガイ	[環 保 医] 60
皮膚装着センサー	[三病内 1] 98	イノシトール代謝	[放] 121
		インスリン感受性	[内 3] 85
		インスリン抵抗性	[内 3] 84
			[薬 治] 211

K

カチオンチャンネル	[柏 内]	178	感受性試験	[青 外]	134
カドミウム	[環 保 医]	60	冠血行再建術	[リハ]	171
カエル	[薬 2]	42	換気チューブ	[耳 鼻]	163
カフェイン	[生 2]	32	肝硬変	[病 理]	46
カルモデュリン	[D N A]	201		[臨 検]	70
カルシウムイオン	[環 保 医]	59	肝細胞癌	[内 1]	74
ケラチノサイト	[耳 鼻]	162		[三病内 1]	98
キーンベック病	[整 形]	137	肝細胞移植	[外 2]	130
キノロン薬	[薬 1]	40	肝細胞増殖因子 (HGF)	[外 1]	125
コアグラゼ陰性ブドウ球菌	[微 2]	57	肝再生	[外 1]	125
コンピュータ画像法	[ME]	209	乾癬	[皮]	115
コンピューターを使用した画像処理	[三病内 2]	103	肝線維化	[内 1]	74
コンピューターシュミレーション	[脳 外]	141	関節鏡視下デブリドマン	[整 形]	136
コラーゲン	[微 2]	56	関節症性乾癬	[皮]	115
	[整 形]	135	間質性肺病変	[病 理]	47
コレステロールエステル転送蛋白	[臨 検]	70	加齢	[リハ]	170
くも膜下出血	[脳 外]	141	活性酸素	[環 保 医]	59
クローン病	[三病内 1]	99	下垂体前葉	[解 2]	27
クローニング	[生 化 2]	38	下垂体前葉細胞の初代培養系	[解 2]	26
クロスブリッジ回転速度	[生 2]	31	滑膜肉腫	[病 理]	46
			経皮経血管的静脈瘤硬化療法	[放]	120
加圧疼痛閾値	[歯]	187	蛍光標識ゼラチン	[解 2]	27
下大動脈系	[解 1]	23	蛍光抗体法	[医 国 領]	229
花粉	[医 国 領]	229	蛍光 Mg ²⁺ 指示薬	[生 2]	32
花粉母細胞	[医 国 領]	229	脛骨脱脂乾燥重量	[体 力]	216
化学発癌ラット	[病 理]	47	頸横動脈	[解 1]	24
下顎管損傷	[歯]	187	瘻瘻	[薬 1]	40
下顎骨	[解 1]	24	頸神経叢	[解 1]	24
下顎骨関節突起骨折	[歯]	187	形態顔面高	[解 1]	24
化学療法	[熱 医]	66	経頭蓋磁気刺激	[リハ]	170
	[内 3]	85	結核菌	[三病内 2]	102
	[青 外]	134	血管吻合	[耳 鼻]	163
解剖学実習	[解 1]	23	血管柄付皮膚移植	[解 1]	24
解剖学教育	[解 1]	23	血管柄付島状皮弁	[形 成]	145
回復予測	[リハ]	171	血管鋳型	[解 2]	27
解放型二分脊髄	[産 婦]	151	血管内エコー	[三病内 2]	102
解離性障害	[精 神]	105	血管内皮腫	[病 理]	46
潰瘍塞栓	[三病内 1]	99	血管内腔構造	[ME]	209
拡張型心筋症	[三病内 2]	103	血管内マイクロドップラー	[脳 外]	140
核医学	[内 4]	89	血管内手術	[脳 外]	140
核磁気共鳴法	[生 1]	29	血管新生	[病 理]	46
角膜内皮細胞	[眼]	159	血管新生阻害物質 (TNP470)	[外 1]	125
覚せい剤	[環 保 医]	60	血管内周皮腫	[病 理]	46
覚醒剤中毒	[法 医]	63	血球貧食症候群	[臨 検]	70
覚醒剤類似物質	[法 医]	64	健康作り	[健 医]	222
冠動脈拡張症	[三病内 2]	102	顕性潜伏眼振	[眼]	159
冠動脈硬化	[内 4]	89	検死	[法 医]	65
冠動脈の奇形	[三病内 2]	102	血清 (glucocorticoid)	[薬 1]	40
冠動脈攣縮狭心症	[放]	120	血清カリウムイオン	[内 2]	79
冠動脈石灰化	[小 児]	111	血清コリンエステラーゼ	[臨 検]	69
肝炎	[内 1]	74	血清 LDH	[三病内 2]	102
簡易 DNA 抽出法	[熱 医]	66	血清脂質	[環 保 医]	61
患者中心型 DB	[ME]	209	血清総ハイドロキシプロリン	[三病内 2]	102
肝循環	[内 1]	74			

血清 TPO	[小 児]	111	国際学術調査	[熱 医]	66
血栓溶解	[脳 外]	141	国際保健	[環 保 医]	60
	[内 4]	89	黒質神経細胞	[神 研]	207
血栓溶解療法	[ME]	209	口腔底運動	[薬 2]	42
血小板	[内 3]	84	呼吸リズム形成機構	[薬 2]	43
血圧	[生 2]	32	呼吸性リズム	[薬 2]	42
血液凝固	[内 3]	84	抗マラリア薬	[熱 医]	67
血液凝固異常	[柏 救]	184	昆虫	[生 化 2]	38
血液浄化法	[柏 救]	185	更年期	[産 婦]	152
血液レオロジー	[内 2]	80	後脳	[薬 2]	43
血液心筋保護法	[心 外]	148	抗パーキンソン薬	[精 神]	106
結合能	[R I]	214	光線過敏型薬疹	[皮]	115
血流動態	[脳 外]	140	光線過敏症	[皮]	115
血流波形	[臨 検]	69	後肢懸垂	[宇 宙]	218
血流測定	[歯]	187	後肢懸垂法	[リハ]	170
血流四次元像	[ME]	209		[体 力]	216
気分障害	[精 神]	106	高脂血症	[内 3]	85
気道上皮	[内 4]	90		[内 4 (青)]	94
気管支断端の被覆	[外 1]	124	鼓室硬化症	[産 婦]	152
危険因子	[健 医]	220	高照度光	[薬 治]	211
筋断面積	[リハ]	171	公衆衛生活動	[耳 鼻]	162
	[体 力]	216	抗腫瘍効果	[精 神]	106
筋原線維	[生 1]	29	後側方固定術	[環 保 医]	61
近位尿細管	[臨 検]	70	孤束核	[三病内 1]	99
筋重量	[体 力]	216	固相マイクロ抽出	[整 形]	136
筋線維タイプ	[体 力]	216	後天性免疫不全症	[薬 2]	43
菌体内 ATP 測定法	[内 2]	80	後天色覚異常	[法 医]	64
起立性低血圧	[内 1]	75	喉頭麻痺	[微 1]	52
寄生虫症	[熱 医]	66	交通外傷	[眼]	159
希少薬剤	[熱 医]	67	骨萎縮	[耳 鼻]	163
喫煙	[健 医]	220	骨巨細胞腫	[法 医]	63
高分子化ドキシソルピシン	[生 化 1]	34	骨密度	[リハ]	171
好中球	[微 2]	57		[整 形]	136
好中球活性	[外 1]	124		[小 児]	111
好中球血管外遊走	[柏 救]	185		[リハ]	171
好中球機能	[臨 検]	70		[体 力]	216
行動変容技法	[リハ]	171	骨組織	[解 1]	24
興奮収縮連関	[生 2]	31	骨粗鬆症	[微 2]	56
抗癌剤薬剤感受性判定	[解 2]	27		[整 形]	135
抗原	[D N A]	204	骨代謝マーカー	[リハ]	171
膠原病	[内 3]	85	骨転移病巣	[放]	120
抗原提示細胞	[D N A]	198	骨髄移植	[小 児]	111
後方解離術	[整 形]	137	骨髄細胞	[D N A]	195
後胃動脈	[解 1]	24	骨髄ストローマ細胞	[内 2]	80
高次元画像解析	[法 医]	64	骨髄転移	[外 1]	124
甲状腺動脈	[解 1]	24	骨髄輸注療法	[柏 内]	178
甲状腺	[解 2]	27	降圧薬	[薬 治]	211
甲状腺癌	[外 1]	124	抗大腸菌抗体	[内 3]	85
甲状腺機能亢進症	[生 2]	31	好酸球増多	[熱 医]	66
高カロリー輸液	[柏 救]	185	空間識	[耳 鼻]	163
高血圧	[内 2]	79		[宇 宙]	218
	[内 3]	85	空間的線量配分	[放]	121
	[薬 治]	211	協同性	[生 2]	31
高血圧症	[臨 検]	69	競技選手	[健 医]	222
骨格筋	[生 1]	29	強迫性障害	[精 神]	106
口腔粘膜欠損	[歯]	187	境界性人格障害	[精 神]	105

虚血モデル	[歯]	187
虚血再灌流組織障害	[内 2]	80
距骨下関節	[解 1]	24
頬骨弓幅	[解 1]	24
胸腔鏡下手術	[外 1]	124
橋網様体腹側核	[薬 2]	43
共焦点レーザー顕微鏡	[解 2]	27
距腿関節	[解 1]	24
急性胃粘膜障害	[柏 救]	185
急性腎不全	[柏 救]	184
急性肝障害	[三病内1]	98
急性呼吸不全	[柏 救]	184
急性骨髓性白血病	[三病内1]	99
急性肺炎	[柏 救]	185
急速冷却	[生 2]	32
Krox-20	[薬 2]	43

L

LAK 細胞	[三病内1]	99
Langendorff	[内 4 (青)]	93
Late Potential	[小 児]	111
L-DOPA	[神 研]	207
luciferin-luciferase	[内 2]	79

M

マイクロダイアリシス	[麻 酔]	167
マクロファージ	[微 2]	57
	[内 1]	75
	[放]	121
マクロライド系抗菌薬	[薬 1]	40
	[内 2]	80
マクロライド少量長期投与	[耳 鼻]	164
マラリア	[熱 医]	67
マルチユビキチン鎖	[生 化 1]	35
マウス胚由来線維芽細胞株 C3H10T1/2	[内 2]	80
マウス神芽腫細胞 C1300	[外 1]	125
メディカルチェック	[健 医]	222
メラトニン	[精 神]	106
メタノール中毒	[法 医]	65
メトトレキサート	[解 2]	26
ミオシン	[医 国 領]	229
ミッシング・リンク	[小 児]	111
ミトコンドリア遺伝子	[内 4 (青)]	93
モノクローナル抗体	[微 1]	52
	[医 国 領]	229
モルモット	[薬 2]	43
膜構造	[医 国 領]	227
慢性便秘症	[外 2]	129
慢性閉塞性肺疾患	[三病内1]	98
慢性疲労症候群	[内 3]	85
慢性肝炎	[病 理]	46
	[放]	119
慢性関節リウマチ	[整 形]	135

慢性脊髄損傷患者	[内 2]	80
慢性肺炎	[内 1]	75
迷走神経	[薬 2]	42
免疫放射分析法	[R I]	214
免疫複合体	[三病内2]	102
免疫細胞	[体 力]	216
面積狭窄率	[三病内2]	102
緑遺伝子	[眼]	160
緑錐体色素	[眼]	160
味覚障害	[内 3]	86
盲腸紐	[生 2]	32
網膜グリア細胞	[眼]	160
網膜剝離	[眼]	160
門脈亢進症	[外 2]	130
森田療法	[精 神]	106
無重力飛行実験	[耳 鼻]	163
無重量状態	[宇 宙]	218
無歯頭蓋骨	[解 1]	24

MAb JT-95	[外 1]	124
Machad-Joseph 病	[柏 内]	177
MAC	[麻 酔]	167
M-CSF	[内 2]	79
3'-Me-DAB	[三病内1]	98
Metalic stent	[外 2]	130
MIBG 心筋シンチグラム	[三病内2]	103
MIP-1 α	[小 児]	111
MMP-9	[整 形]	136
MOF (multiple organ failure)	[柏 救]	185
MPTP	[神 研]	207
MRA	[放]	119
MRI	[精 神]	106
mRNA	[生 化 2]	37
MRSA	[臨 検]	69
	[R I]	214
mtDNA	[法 医]	64
Muc-1 遺伝子	[外 1]	124
multi focal ERG	[眼]	159
Mycobacterium avium Complex	[三病内2]	102
Myotonic dystrophy (MyD)	[内 2]	80

N

ネフローゼ症候群	[臨 検]	70
	[内 2]	80
	[小 児]	111
ニホンヤマビル	[環 保 医]	60
ニワトリ胚仔	[薬 2]	43
ノックアウト・マウス	[薬 2]	43
ノルアドレナリン	[麻 酔]	167
ぬれ転移	[医 国 領]	227
内皮細胞の長径/短径比 (shape index:SI)	[外 1]	125
内因性ジギタリス様物質 (EDLF)	[内 2]	79
内視鏡下鼻内手術	[耳 鼻]	163
内視鏡手術	[形 成]	144

内視鏡的胃粘膜切除術 (EMR)	[内 視]	175	NPG-Ca	[内 1]	74
内視鏡的胃漏造設術 (PEG)	[内 視]	175	NPG 癌	[外 1]	125
内視鏡的硬化療法 (EIS)	[内 視]	175	NS5A 領域	[三病内 1]	98
内視鏡的粘膜切除術 (EMR)	[外 1]	124	NSAIDs	[薬 1]	40
内視鏡的乳頭切開術	[内 視]	175	NSAIDs	[内 2]	79
内視鏡的生検	[内 視]	174	nuclear atrix-41	[内 1]	75
内視鏡的止血法	[内 視]	174	(n, γ) 反応	[放]	121
	[柏 救]	185			
内視鏡的胆道ドレナージ	[内 視]	175			
内臓リーシュマニア症	[熱 医]	66	オキシトシン	[薬 2]	44
難治性潰瘍長期維持療法	[外 2]	130	オマリール筋解離術	[整形]	136
難治性呼吸器疾患	[柏 内]	179	オンコサイトーム	[病理]	45
軟骨移植	[整形]	136	オルニチン脱炭酸酵素	[生化 2]	37
熱物理学	[医 国 領]	226		[内 3]	85
熱測定	[生 1]	29			
熱帯病治療薬	[熱 医]	67	黄斑円孔	[眼]	159
日本病理剖検輯報	[病 理]	47	黄斑前膜	[眼]	159
二次性心筋疾患	[内 4 (青)]	93	横隔神経	[薬 2]	42
日光蕁麻疹	[皮]	115	温度刺激	[生 2]	32
妊娠	[産 婦]	152	温熱療法	[ME]	209
脳ドック	[健 医]	220	黄色ブドウ球菌	[微 2]	56
脳動脈硬化	[内 4]	89			
脳幹スライス	[薬 2]	43	O-ADH	[内 1]	74
脳血管攣縮	[脳 外]	141	ODC	[生化 2]	37
脳血管障害	[柏 内]	177	ODN	[薬 1]	40
脳血流	[ME]	209	OHSS	[産 婦]	151
脳梗塞	[内 2]	80	OPD (open peritoneal drainage)	[柏 救]	185
	[ME]	209			
脳梗塞後遺症	[内 4 (青)]	94			
脳内伝達物質	[麻 酔]	167	パッチクランプ法	[薬 2]	43
脳内移行性	[薬 1]	40	パーキンソン病	[内 3]	85
脳室周囲高信号 (PVH)	[柏 内]	177		[神 研]	207
脳腫瘍	[脳 外]	140	パニック障害	[精神]	106
	[D N A]	198	パルス色素レーザー	[皮]	116
脳透析法	[精 神]	106	パーソナリティ	[健 医]	220
尿酸	[内 2]	80	パワードブラ	[放]	119
乳房外 Paget 病	[皮]	116	ペニシリン結合タンパク	[RI]	214
乳房再建	[形 成]	145	ペプチド	[D N A]	204
乳癌	[病 理]	46	ペースメーカー	[三病内 2]	103
	[内 3]	85	ピエゾエレクトリックトランスジューサー		
	[外 1]	124		[リハ]	170
乳児突然死症候群	[法 医]	64	ピラジナダーゼ	[三病内 2]	102
乳頭バルーン拡張法	[内 視]	175	ポリアミン	[生化 2]	37
乳幼児の自律神経機能の発達	[小 児]	110		[内 3]	85
乳幼児突然死	[法 医]	64	ポリクローナル抗体	[医 国 領]	229
			ポルフィリン症	[皮]	115
Na ⁺ -Mg ²⁺ 交換系	[生 2]	32	プラーク面積	[三病内 2]	102
²³ Na (n, γ) 24Na	[放]	121	プラズマ製剤	[柏 救]	184
Na/Ca exchange	[内 4 (青)]	93	プリンナージック受容体	[薬 2]	43
NFP	[脳 外]	141	プリン代謝	[外 2]	130
NGF/NGFR カスケード	[小 児]	110	プロポフォル	[麻 酔]	168
II 型コラーゲン	[整形]	136	プロスタグランジン	[法 医]	64
NK-4	[内 1]	75	プロテアソーム	[生化 2]	37
NKT 細胞	[熱 医]	66	プロテイン A	[RI]	214
NMDA 受容体	[薬 2]	43	プロテインキナーゼ C	[産 婦]	151
NO	[内 4 (青)]	93	プロテオグリカン	[整形]	135

細胞シグナル伝達系	[放]	121	脂肪塞栓	[柏 救]	184
細胞周期	[内 4 (青)]	94	脂肪腫	[形 成]	144
	[D N A]	199	四塩化炭素	[環 保 医]	60
細胞増殖阻害作用	[医 国 領]	228	視覚性事象関連電位	[内 3]	86
最大発生張力	[生 2]	31	色名呼称検査	[眼]	159
最大筋力	[体 力]	216	色相配列検査	[眼]	159
再現性	[リハ]	170	色素内視鏡	[内 視]	174
再灌流障害	[心 外]	148	色素性乾皮症	[皮]	115
再還流障害	[柏 救]	184	子宮平滑筋	[産 婦]	152
細菌リボソーム RNA	[臨 検]	69	糸球体腎炎	[D N A]	196
再構造化	[リハ]	171	心房細動	[三病内 2]	103
鎖骨下動脈	[解 1]	24	心電図	[内 4]	89
酸素電極	[解 2]	27	振動刺激	[リハ]	171
酸素飽和度	[医 国 領]	226	心エコー	[麻 酔]	168
酸素呼吸量	[解 2]	27	唇顎口蓋裂	[歯]	186
酸素産生能	[外 1]	124	心肥大	[内 4 (青)]	93
左室圧-容積曲線	[心 外]	149	神経毒性	[環 保 医]	61
左室機能低下症例	[三病内 2]	103	神経栄養因子	[眼]	160
左室リモデリング	[リハ]	171	神経芽腫	[外 1]	125
性別同一性障害	[精 神]	105	神経芽腫肝転移	[外 1]	125
静磁場	[環 保 医]	60	神経細胞	[D N A]	196
成人病自動化健診	[健 医]	220	神経成長因子 (NGF)	[小 児]	110
正常歩行	[リハ]	170	神経線維腫症	[皮]	115
生活習慣病	[健 医]	220		[眼]	160
性器ヘルペス	[皮]	115	心筋	[生 2]	31
精神分裂病	[精 神]	105	真菌感染症	[臨 検]	70
精神病理学	[精 神]	105	心筋梗塞	[リハ]	171
生殖補助医療	[産 婦]	151		[ME]	209
生体インピーダンス法	[柏 内]	178	心筋ミトコンドリア DNA	[法 医]	64
生体計測	[解 1]	24	心筋細胞生理	[内 4]	90
生体リズム	[臨 検]	69	心筋脂肪酸代謝シンチグラフィ	[放]	120
	[精 神]	106	心筋症	[病 理]	46
咳	[ME]	209	進行胃癌患者	[放]	120
赤沈値	[三病内 2]	103	心拍数	[生 2]	32
赤芽球	[環 保 医]	59	唇裂・口蓋裂	[形 成]	145
咳の定量化	[内 4]	90	振戦	[薬 1]	40
脊椎動物の機能的進化	[ME]	210	心身医学	[精 神]	107
脊髄破裂	[脳 外]	141	心室性期外収縮	[三病内 2]	103
脊髄空洞症	[脳 外]	140	滲出性中耳炎	[耳 鼻]	162
脊髄誘発電位	[脳 外]	140	身体発育と腎機能	[小 児]	110
赤血球濾過率	[内 2]	80	身体表現性障害	[精 神]	105
赤筋	[解 2]	26	身体活動量	[リハ]	170
線条体	[麻 酔]	167	深在性真菌症	[外 2]	130
尖圭コンジローム	[皮]	115	心臓の動脈系	[解 1]	23
腺筋上皮腫	[病 理]	46	心臓突然死	[法 医]	64
旋毛虫	[熱 医]	66	刺青	[形 成]	145
染色体	[生 化 2]	38	四肢先天異常	[形 成]	144
染色体異常	[環 保 医]	59	失語症	[リハ]	171
尖足	[整 形]	137	視運動性眼振	[眼]	159
先天眼振	[眼]	159	小腸上皮	[解 2]	26
先天性内反足	[整 形]	137	消化管	[内 1]	75
先天性疾患	[小 児]	111	消化管穿孔	[柏 救]	185
線溶	[内 3]	85	消化管出血	[内 視]	174
潜在性脳梗塞	[健 医]	220	消化管出血	[柏 救]	184
摂食障害	[精 神]	106	消化器癌	[外 1]	124
社会的ストレス	[健 医]	220	消化器運動改善薬	[外 2]	129

小核試験	[環 保 医]	59	睡眠時無呼吸症候群	[精 神]	106
初期長	[生 2]	31		[耳 鼻]	164
食菌ブランク法	[微 2]	56	睡眠覚醒リズム障害	[精 神]	106
食菌・殺菌能	[微 2]	57			
食道	[内 1]	74	3 DCT	[形 成]	144
食道静脈瘤	[三病内 1]	99	Sauve-Kanpandji 手術	[整 形]	136
職業被曝	[放]	121	SEP	[整 形]	136
小児糖尿病	[環 保 医]	61	Short Tandem Repeat	[法 医]	64
小児突然死	[法 医]	65	SIDS	[法 医]	64
硝子体手術	[眼]	159	SIRS	[柏 救]	184
周波数解析	[生 2]	32	Skeletal Muscle Ventricle	[心 外]	148
手術支援用 VR システム	[ME]	210	Sly 病	[小 児]	110
臭化ジスチグミン	[精 神]	106	Smad4	[産 婦]	151
出血性ショック	[柏 救]	184	SOD (superoxide dismutase)	[柏 救]	184
出血性潰瘍	[三病内 1]	99	SPECT	[精 神]	106
縮小手術術式	[外 2]	129		[リハ]	171
収縮張力	[リハ]	170	⁸⁶ Sr	[放]	120
収縮・弛緩時間	[リハ]	170	SSR	[リハ]	171
腫瘍移植	[解 2]	27	Stent	[三病内 2]	102
腫瘍血管	[脳 外]	140	stent 遠隔期 recoil	[三病内 2]	103
腫瘍マーカー	[産 婦]	152	store-regulated Ca ²⁺ influx entry 機構		
腫瘍免疫	[D N A]	198		[内 2]	79
腫瘍内増殖	[微 2]	57	STR	[法 医]	64
腫瘍スクリーニング・マーカー	[放]	121	strychnine	[薬 2]	42
腫瘍ワクチン	[病 理]	47	stylostatin 1	[医 国 領]	228
子宮内膜症	[産 婦]	151	superoxide radical	[内 2]	80
僧帽弁閉鎖不全症	[心 外]	149	suramin	[薬 1]	39
僧帽弁逸脱症候群	[小 児]	111			
装具療法	[整 形]	137			
相反性抑制	[リハ]	170			
早期大腸癌	[内 視]	174	テクノビット包埋法	[医 国 領]	229
早期大腸癌肝転移危険因子	[外 2]	130	テクノ症の傾向	[環 保 医]	60
早期胃癌	[内 視]	174	テネイシン	[解 2]	26
早期介入	[小 児]	110	てんかん	[臨 検]	70
早期消化器癌	[内 3]	85		[精 神]	106
側方開胸	[外 1]	124	トキソプラズマ	[熱 医]	67
側方頭部 X 線規格写真	[歯]	186		[神 研]	206
即時型ヒスタミン遊離反応	[小 児]	111	トポイソメラーゼ II	[生 化 1]	35
足関節捻挫	[健 医]	222	トランスフェリン糖鎖	[生 化 1]	35
足関節所見	[健 医]	222	トレッドミル負荷試験 (TMET)	[内 2]	79
足底筋	[体 力]	216	トレーニング	[健 医]	222
足底筋膜炎	[放]	120	トリパノソーマ症	[熱 医]	66
促進	[リハ]	171	トリプルマーカースクリーニング	[産 婦]	151
損傷被覆材	[歯]	187	18 トリソミー	[産 婦]	151
咀嚼咬合圧	[解 1]	24	21 トリソミー	[産 婦]	151
咀嚼力	[解 1]	24	トロンボキサン	[法 医]	64
組織修復過程	[解 2]	26	トロポニン	[生 2]	31
組織損傷後	[解 2]	26			
創傷治癒	[外 2]	130	多発外傷	[柏 救]	184
創傷治癒障害	[柏 救]	184	多発性骨髄腫	[三病内 1]	99
早期胃癌	[病 理]	46		[小 児]	111
総運動量	[体 力]	216	多発早期胃癌	[外 1]	124
瘙癢	[皮]	116	体動感知型ペースメーカー	[リハ]	170
腓微小循環	[内 3]	85	体表投影	[解 1]	24
腓超微形態学	[内 3]	85	胎内感染	[神 研]	206
腓炎	[内 3]	85	体力	[健 医]	222
			大量輸血	[柏 救]	184

腰椎	[解 1]	23
腰椎アライメント	[整形]	136
腰椎椎間板ヘルニア	[整形]	136
指神経背側枝	[形成]	144
癒着性中耳炎	[耳鼻]	162
有限サイズ・スケーリング	[医国領]	227
誘発筋電図	[リハ]	170
輸血バック	[放]	120
有機溶剤	[環保医]	61
幽門輪温存臍頭十二指腸切除術	[外 2]	130
輸入感染症	[熱医]	67
輸入マラリア	[熱医]	67
遊離型ユビキチン	[生化 1]	35

Z

ゼブラフィッシュ	[生化 2]	37
在宅療法	[青 外]	134
舌下神経	[薬 2]	42
蠕虫感染	[熱医]	66
前脛骨筋	[解 2]	26
全身持久性能力	[臨 検]	69
全身持久力	[健 医]	222
全体構造体系	[リハ]	171
前庭刺激	[宇宙]	218
自己愛性人格障害	[精神]	105
造血器腫瘍	[内 4 (青)]	94
臓器機能温存術式	[外 2]	129
造血幹細胞移植	[内 3]	85
髄液	[脳 外]	140
髄核摘出術	[整形]	136

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第16号 (平成8年4月～平成9年3月)
(1996年4月～1997年3月)

〔非売品〕

平成9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)

