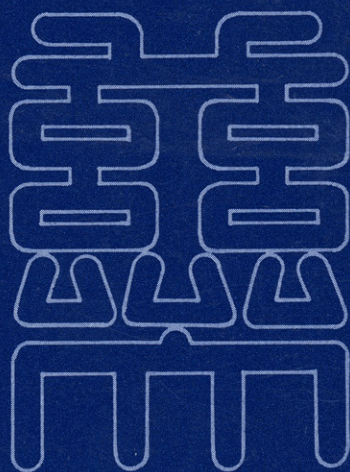


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



1997

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 17 号

平成 9 年 4 月～平成 10 年 3 月

(1997 年 4 月～1998 年 3 月)

1 9 9 7

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1997年版（平成9年版）であり、通算第17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、平成8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9年、平成10年、平成9年度を、それぞれ1997あるいは'97年、'98年、'97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〕	形成外科学	〔形 成〕
解剖学第2	〔解 2〕	心臓外科学	〔心 外〕
生理学第1	〔生 1〕	産婦人科学	〔産 婦〕
生理学第2	〔生 2〕	泌尿器科学	〔 泌 〕
生化学第1	〔生 化 1〕	眼科学	〔 眼 〕
生化学第2	〔生 化 2〕	耳鼻咽喉科学	〔耳 鼻〕
薬理学第1	〔薬 1〕	麻酔科学	〔麻 酔〕
薬理学第2	〔薬 2〕	リハビリテーション医学	〔リハ 〕
病理学第1・第2	〔病 理〕	内視鏡科	〔内 視〕
微生物学第1	〔微 1〕	柏病院総合内科	〔柏 内〕
微生物学第2	〔微 2〕	神経内科	〔神 内〕
環境保健医学	〔環 保 医〕	柏病院救急診療部	〔柏 救〕
法医学	〔法 医〕	歯科	〔 歯 〕
熱帯医学	〔熱 医〕	輸血部	〔輸 血〕
臨床検査医学	〔臨 検〕	病院病理部	〔病院病理〕
内科学第1	〔内 1〕	DNA 医学研究所	〔D N A〕
内科学第2	〔内 2〕	実験動物施設	〔実 動〕
内科学第3	〔内 3〕	アイソトープ実験施設	〔 R I 〕
内科学第4	〔内 4〕	神経病理	〔神 研〕
第三病院内科学第1	〔三病内1〕	医用エンジニアリング	〔 ME 〕
精神医学	〔精 神〕	高次元医用画像工学	〔高 医 研〕
小児科学	〔小 児〕	薬物治療学	〔薬 治〕
皮膚科学	〔 皮 〕	体力医学	〔体 力〕
放射線医学	〔 放 〕	宇宙航空医学	〔宇 宙〕
外科学第1	〔外 1〕	健康医学センター	〔健 医〕
外科学第2	〔外 2〕	医学情報センター	〔医 情〕
青戸病院外科学	〔青 外〕	医学科国領校	〔医 国 領〕
整形外科	〔整 形〕	看護学科	〔看 護 学〕
脳神経外科学	〔脳 外〕		

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 寺崎 明美	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 田村 圭司	7
平成9年度カリキュラムの概要		8
看護学科	学科長 斎藤 禮子	14
大学院	大学院委員長 岡村 哲夫	16
医学情報センターの年間報告	センター長 牛込 新一郎	19
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	25
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	26
Jikeikai Medical Journal (JMJ) の年間報告	編集委員長 大野 典也	27
講座，研究部および研究室の主要研究業績		28
〈医 学 科〉		
講座（特設診療科を含む）		
基礎医学		28
解剖学第1	教授 山下 廣	29
解剖学第2	教授 石川 博	30
生理学第1	教授 馬 詰 良 樹	34
生理学第2	教授 栗原 敏	35
生化学第1	教授 大川 清	38
生化学第2	教授 大川 清	41
薬理学第1	教授 川村 将弘	43
薬理学第2	教授 川村 将弘	46
病理学第1	教授 牛込 新一郎	48
病理学第2	教授 藍澤 茂雄	48
微生物学第1	教授 大野 典也	55
微生物学第2	教授 益田 昭吾	59
環境保健医学	教授 清水 英佑	61
法医学	教授 高津 光洋	65
熱帯医学	教授 大友 弘士	68
臨床検査医学	教授 町田 勝彦	71
臨床医学		76
内科学第1	教授 戸田 剛太郎	76
内科学第2	教授 細谷 龍男	81
内科学第3	教授 田嶋 尚子	86
内科学第4	教授 望月 正武	91
第三病院内科学第1	教授 田中 照二	97
精神医学	教授 牛島 定信	101
小児科学	教授 前川 喜平	105

皮膚科学	教授	新村 眞人	110
放射線医学	教授	福田 国彦	114
外科学第1	教授	山崎 洋次	119
外科学第2	教授	青木 照明	123
青戸病院外科学	教授	高橋 宣胖	128
整形外科学	教授	藤井 克之	130
脳神経外科学	教授	阿部 俊昭	136
形成外科学	教授	栗原 邦弘	140
心臓外科学	教授	黒澤 博身	144
産婦人科学	教授	田中 忠夫	148
泌尿器科学	教授	大石 幸彦	153
眼科学	教授	北原 健二	157
耳鼻咽喉科学	教授	森山 寛	162
麻酔科学	教授	天木 嘉清	166
リハビリテーション医学	教授	米本 恭三	169
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	178
神経内科	教授	井上 聖啓	182
柏病院救急診療部	助教授	中村 紀夫	185
歯科	教授	田辺 晴康	187
輸血部	助教授	星 順隆	189
病院病理部	教授	河上 牧夫	192
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	208
高次元医用画像工学	教授	高津 光洋	210
薬物治療学	助教授	景山 茂	213
実験動物施設	施設長	大川 清	214
アイソトープ施設	施設長	岡村 哲夫	215
研究室			217
体力医学	教授	米本 恭三	217
宇宙航空医学	教授	栗原 敏	219
健康医学センター	センター長	岡村 哲夫	221
健康医学科			
スポーツ医学科			
医学科国領校			226
<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	高津 光洋	235
学内・学外共同研究	学長	岡村 哲夫	236
あとがき	編集委員	小森 亮	241
索引			242

学 事 報 告

医 学 科

教学委員長 山下 廣

第九代学長 岡村 哲夫 平成4年12月就任

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。卒業式と同時に行っていた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	

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、沼田尊功以下104人で、男子94人、女子10人である。明治14年の本学創立以来の卒業生総数は11,537人となった。

4. 教職員ならびに学生数

平成10年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,523人で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	27人
教授	128人
助教授	135人
講師	534人
助手	1,134人
専攻生	80人
研究生	75人
医員	410人

一般職員は3,937人である。

平成10年2月1日現在の学生数は、大学院生55人、医学科学生638人、計693人である。

5. 教授・助教授の委嘱

平成9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

細谷 龍男	内科学第2	平 9. 4. 1
田嶋 尚子	内科学第3	平 9. 4. 1
栗原 邦弘	形成外科学	平 9. 4. 1
福田 国彦	放射線医学	平10. 1. 1

教授（定員外）委嘱

久保 政勝	小児科学	平 9. 5. 1
-------	------	-----------

客員教授委嘱

岡野 弘	大学直属	平 9. 4. 1
（総合健保多摩健保センター所長）		
児島 忠雄	大学直属	平 9. 4. 1
（埼玉成恵会病院顧問）		

上野 博嗣 整形外科学 平 10. 3.1
(国立療養所東宇都宮病院長)
村瀬 鎮雄 整形外科学 平 10. 3.1
(神奈川県ハビリテーション病院長)

助教授委嘱

山田 尚 DNA医学研究所 平 9. 5.1
永倉 俊和 小児科学 平 9. 7.1
鎌田 芳夫 眼科学 平 9. 8.1
谷内 修 眼科学 平 9. 8.1
関 啓子 微生物学第2 平 9.10.1
橋本 尚嗣 解剖学第2 平 10. 1.1

助教授(定員外)委嘱

成宮 徳親 第三病院
内科学第1 平 9.10.1
田井 久量 内科学第4 平 9.11.1
溝呂木ふみ 第三病院
内科学第1 平 10. 1.1
鈴木 勇司 環境保健医学 平 10. 3.1

助教授(派遣中)委嘱

篠崎 登 外科学第1 平 9. 4.1
(神奈川県総合リハビリテーションセンター)
山梨 俊志 放射線医学 平 9. 5.1
(神奈川県立厚木病院)
岩淵 秀一 外科学第2 平 9. 7.1
(町田市民病院)
中島 庸也 耳鼻咽喉科学 平 9. 7.1
(東京歯科大学市川総合病院)
川田 秀樹 整形外科学 平 9. 8.1
(神奈川県衛生看護専門学校附属病院)
岡田 和久 内科学第2 平 9.10.1
(国立療養所東宇都宮病院)
伊藤 裕之 耳鼻咽喉科学 平 9.10.1
(神奈川県総合リハビリテーションセンター)

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54人に授与され, 本年度は沼田尊功に授与された。

基礎賞および臨床賞は, 基礎および臨床の各成績優秀の学生に卒業時に授与される賞で, 前年度までに135人に授与され, 本年度の基礎賞は花島里菜子に, 臨床賞は原 弘道に, また同窓会賞は荒川泰弘に授与された。

7. 大学院修了者

平成9年3月~平成10年2月までの大学院修了者は11人で, 大学院設置以来現在までの修了者は

680人である。

8. 学位受領者

平成9年3月~平成10年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め61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5,630人である。

9. 解剖体数

平成9年10月28日, 第93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330体, 法理解剖162体, 系統解剖71体, 計563体である。現在までの本学取扱解剖体数は27,020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388床, 第三病院638床, 柏病院640床, 合計2,742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幸彦教授である。

看護学科

教学委員長 寺崎 明 美

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

第2代 斎藤 禮子 平9.4.1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、深田薫里以下27人で、女子27人である。

4. 教職員ならびに学生

平成10年2月1日現在の教員数は25人で、その内訳は次の通りである。

教授 4人

助教授 5人

講師 5人

助手 11人

平成10年2月1日現在の看護学科学学生数は全学年で124人である。

5. 教授・助教授の委嘱

平成9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

櫻井美代子 老人看護学 平成9.4.1

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、本年度は城野昭美に授与された。

同窓会賞は成績優秀な学生に授与される賞で、本年度は吉田敦子に授与された。

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年一貫教育の原則に則り、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13名、計18名であり、その構成委員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)、田村圭司(副教学委員長)、川村将弘(学生部長、学生担当委員会委員長)、高橋知義(副学生部長)、佐藤尚孝(カリキュラム自己点検・評価委員会担当)、丹羽宗弘(2年前期担当)、寺坂 治(1年担当)、高津光洋(カリキュラム委員会委員長)、馬詰良樹(2年後期担当、実習費配分委員会委員長)、大野典也(教育施設委員会委員長)、栗原 敏(3年担当、コース責任者会議担当)、前川喜平(卒前教育問題担当)、戸田剛太郎(臨床実習教育委員会委員長、学生保健指導委員会委員長)、牛島定信(学生相談室委員会委員長)、北原健二(6年担当、病院・家庭医・産業医実習担当)、黒澤博身(5年担当、試験委員会委員長)、山崎洋次(4年担当、臨床実習教育担当)、阿部俊昭(カリキュラム自己点検・評価委員会委員長)

尚、衣笠泰生、藏原惟治両委員は任期満了のため辞任した。

2. 平成9年度医学科の進級、卒業者

- 1年：進級 106人、留年 0人
- 2年：進級 87人、留年 20人
- 3年：進級 106人、留年 4人、退学 1人
- 4年：進級 105人、留年 4人
- 5年：進級 90人、留年 10人、退学 1人
- 6年：卒業 104人、留年 1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. カリキュラムの改訂とその経過

6年一貫教育の実施にあたり、平成8年度1年生から新カリキュラムでスタートすることが承認され、実行に移された。平成9年度は移行カリキュラムであり、完成年度は平成10年度である。

(平成9年度カリキュラムの概略)

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て立案された。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づけられ、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、以後西新橋校で学習する。
- 2) 教育単位としてコース、ユニットを設定する。
- 3) 統合型カリキュラムの導入、充実をはかる。
- 4) 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。
- 5) 自主的学習を促進するために、体験実習、小グループ学習、研究室配属等を充実する。
- 6) 臨床実習教育を充実する。

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～III、臨床実習の各コースで構成されている。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

本年度第1回の懇談会は平成9年6月2日(月)に開催された。学生会からの主な報告は、1) 平成9年度上半期活動状況、2) 平成8年度下半期学生会会計報告、3) 新入生のクラブ勧誘および入部状況、4) 第38回京都府立医大戦の成績、5) 第40回東日

本医科学生総合体育大会の準備状況、6) カリキュラムについてのアンケート集計結果、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9年11月10日(月)に開催された。学生会より平成9年度後期学生会役員の紹介があり、次いで以下のような報告がなされた。1) 平成9年度下半年活動状況、2) 平成9年度学生会会計報告、3) 平成9年度慈恵祭(活動および会計)についての報告一本年度初の試みであった看護学科との合同による慈恵祭が実施された旨の報告。4) 第40回東日本医科学生総合体育大会の成績についての報告。また、講義・実習および総合試験等についての意見、要望があり、活発な意見交換があった。

5. 第13回 Teacher Training

平成9年7月30日(水)・31日(木)に東京ガーデンパレスにおいて黒澤博身教授を実行委員長として開催された。テーマは「評価法における総合試験: 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。参加人員は58名(参加者40名、実行委員等14名、学事課4名)であり、参加者全員に岡村哲夫学長より修了証が授与された。

修了証を授与された者: 景山 茂, 大野裕治, 朝倉 正, 小西真人, 河上牧夫, 松本和紀, 益田昭吾, 柴 孝也, 馬目佳信, 小川康恭, 小玉敏江, 福井謙二, 縣 俊彦, 穴澤貞夫, 立石 修, 羽生信義, 水野朝敏, 佐藤哲夫, 高山澄夫, 池上雅博, 川村哲也, 池本 庸, 木村英三, 大野岩男, 溝呂木ふみ, 齋藤篤, 横山淳一, 谷 諭, 敷島敬悟, 八代利伸, 永倉俊和, 増茂尚志, 森 豊, 澤田俊一, 田中孝昭, 福本恵三, 羽尻裕美, 宮野佐年, 町田勝彦, 星 順隆(以上40人)。

6. カリキュラム特別検討会

1) 第20回カリキュラム特別検討会

平成9年6月27日(金), 主題「評価(形成評価および実習評価)を巡って」と題し, 永山和男, 高木敬三両助教授の司会のもとで行われた。

演者と演題

1. 形成評価について

- 1) 高津光洋: 形成評価とは
- 2) 堀田 亮: 学生の立場から
- 3) 黒澤博身: 平成8年度の反省と9年度の実施にむけて

2. 実習評価について

- 1) 石井卓也: 学生の立場から

- 2) 羽野 寛: 基礎実習一機能系と形態系を含む

- 3) 相沢良夫, 秋葉直志: 臨床実習一複数週の実習

澤田俊一: 臨床実習一単数週の実習

2) 第21回カリキュラム特別検討会

平成9年11月5日(水), 主題「卒前臨床実習教育一特に新設される選択実習について」と題し, 新村真人教授の司会のもとで行われた。

演題と演者

1. 高津光洋: 平成10年度カリキュラムの概要
2. 戸田剛太郎: 5年生臨床実習中間報告検討会
3. 平成10年度選択実習

- (1) 山崎洋次: 平成10年度選択実習の概要

- (2) 多田紀夫: 臨床実習に求められる順次性
—臨床教育委員会からの提言

- (3) 堀田 亮: 選択実習への要望

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, 盛会であった。

7. 学生病院実習

平成9年度の病院実習は, 春期は病院に3人, 家庭医に1人の計4人と少なかったが, 夏期は病院に67人, 家庭医に5人の計72人の多くの学生が実習に参加した。

8. 医師国家試験

第92回医師国家試験は平成10年3月20・21日の両日に行われた。

本学の受験者は110人, 合格者106人, 合格率96.4%(全国平均合格率89.6%)であった。

このうち平成9年度の新卒者については, 104人中合格者は100人, 合格率96.2%(全国平均合格率93.0%), 既卒者4人中合格者は4人, 合格率100%(全国平均合格率64.7%)であった。

9. 退任記念講義

平成10年1月31日(土)午後1時より中央講堂において行われた。本年は2人の教授が講演された。

- 1) 藍澤茂雄教授(病理学講座第2)

演題「病理学と腎臓一技術の進歩とともに」

- 2) 米本恭三教授(リハビリテーション医学講座)

演題「リハビリテーション医学の確立と展望」

両教授が退任にあたり研究者あるいは、臨床医として、学生諸君に伝えたいことを話された。最終講義にふさわしい講義であり、聴講の機会を得た多くの学生、ならびに教員は深い感銘を受けた。

次いで本年度で定年退任となられる渡邊禮次郎教授(柏病院総合内科), 小山勝一教授(内科学講座第3), 小森 亮教授(大学直属)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の贈呈があった。引き続き5教授とともに定年で退職される藤城敏幸教授(国領校物理学)を迎えて退任記念パーティーが大学2号館10階中ホールで, 多くの教員と教室同窓の先生も参集されて盛大に行われた。

10. その他の報告事項

1) 第17回国内医科大学視察と討論の会

平成9年9月4日(木)・5日(金)の両日, 岐阜大学医学部で開催された。主題は「チュートリアル教育」であり, 主題の関係より, 阿部俊昭カリキュラム委員が参加した。

2) 新入生オリエンテーション

新1年生を対象とするオリエンテーションは, 平成9年4月4日(金)・5日(土)の2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日目は大学生活を中心とする討論, 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。

3) 卒後オリエンテーション

例年のとおり第1回目は6月21日(土), 第2回目は9月13日(土)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。2回目では, とくにレジデント制について詳しく説明された。

4) 日本私学振興財団の平成9年度私立大学経常費補助のうち, 個性化推進特別補助(特色ある教育研究の推進)について, 栗原 敏教授(生理学講座第2)より申請された「基礎医科学の統合型教育に関する研究」が受理された。

医 学 科 国 領 校

副教学委員長 田 村 圭 司

平成8年度にスタートした新カリキュラムは、授業科目名の変更など一部の改善を経て、本年度から国領校では1,2年の全学生を対象に、完全な形で実施された。それに基づいて、2年生は前学期の授業を国領校で、後学期の授業を西新橋校で受けた。

教学委員会関係は教授会議が国領校、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。

各委員会の国領校の委員は次の通りである。

教学委員会：田村圭司(副教学委員長)、高橋知義(副学生部長)、佐藤尚孝(カリキュラム自己点検・評価委員)、寺坂 治(1年生担当)、丹羽宗弘(2年生前期担当)

カリキュラム委員会：村上義和(副委員長)、高橋知義、白崎嘉昭

学生保健指導委員会：田中昭二(副委員長)、外丸晃久、中村 敬

医学情報センター図書館国領分館長：藏原惟治
本年度の人事異動は次の通りである。

新任：坂野明子(欧米文学)、玉水俊哲(社会学)、村川浩一(社会福祉)、神部武宣(文化人類学)、須藤 昇(心理学)、和田 守(政治学)、亀山純生(現代倫理学)、福田誠治(教育学)、田端博邦(現代社会論)、佐野正博(科学史)以上講師(非常勤)(平成9年4月1日付)

退任：藤城敏幸(物理学)教授、東 清和(心理学)、玉水俊哲(社会学)、瓜生洋一(歴史学)以上講師(非常勤)(平成10年3月31日付)

平成9年度入学者は105人であり、1学年在籍者106人、2学年在籍者107人である。入学式は4月3日(木)に挙行され、新入生オリエンテーションはコース医学総論Iとして4月4日(金)、5日(土)の両日国領校で行われた。学生会主催の新入生歓迎会は4月21日(月)に、国領校新入生歓迎会は5月21日(水)に開催された。

平成9年度京都府立医科大学との定期戦は4月29日(火)、30日(水)の両日、国領校を中心に行われ、9勝10敗の成績で幕を閉じた。また、これまでの愛宕祭に代わって、本年度は看護学科との共催による大学祭が「慈恵祭」として10月10日(金)より12日(日)まで国領校で開催された。

6月27日(金)、10月24日(金)に開催された第20回および第21回のカリキュラム特別検討会、7月30日(水)、31日(木)の両日行われた第13回Teacher Training、8月29日(金)、30日(土)に実施されたカリキュラム作成作業合宿には国領校教員も参加した。

国領校では6月25日(木)に医学科国領校・看護学科の非常勤教員と専任教員との懇親会が開催され、普段接する機会の少ない非常勤の先生方と和やかに話が弾んだ。また、6月7日(土)に春季父兄会総会が行われ、父兄との懇談会には多数の教員が参加した。藤城敏幸教授の退任記念講義は1月24日(土)に行われ、国領校、西新橋校の学生、教員が多数出席し、演題「NとSの世界についての短い話」を拝聴した。

平成9年度カリキュラムの概要

1. **コース名:** 医学総論
2. **コース責任者:** 岡村哲夫
3. **コースの教育活動概要:** 医学総論は従来のカリキュラムでは十分に対応できなかった医学入門、メディカル・ヒューマニティー、コミュニケーション・スキル (医学英語を含む)、チームワーキング能力、課題探索能力をテーマに組まれたコースである。コースは6学年にわたり講義・演習と学外実習により構成されている。

開講ユニットとその概要:

- 1 年次; 医学総論 I 講義 (医学概論)

医学総論 I 演習 (AIDS をテーマにしたグループスタディー)

Early clinical exposure・病院見学実習 (早期臨床体験, 救急蘇生実習, 第三病院各部署の見学)

前臨床実習 I (福祉体験実習)

- 2 年次; 医学総論 II 講義 (医史学)

医学英語 I

前臨床実習 II (重度心身障害・難病医療体験実習: 選択)

- 3 年次; 医学総論 III 演習 (読書演習・グループスタディー)

医学英語 II

- 4 年次; 医学総論 IV 講義 (医師・患者関係)

医学英語 III

- 4, 5, 6 年次; 病院・家庭医実習 (選択)

4. **コース教育の総括:** 平成9年度は4年次講義において、日本航空、東京 SP 研究会の協力のもと、本学では初めての医療面接演習を取り入れた。1年次および3年次演習では小グループ討論を実施したが、学生に戸惑いが見られ、今後、教育プログラムとして改良すべき点がある。医学英語 (2, 3, 4 年次) は大講義スタイルで実施した。今後、担当専任教員の確保などをはかり、教育効果向上を目指したい。実習については、その成果を Early clinical exposure は医学科教学及びカリキュラムニュース No. 51 (1998 年 1 月)、病院・家庭医実習は病院実習・家庭医実習報告書 (平成9年11月)、前臨床実習 I は福祉体験実習報告書 (平成9年12月) にまとめた。選択ユニットである2年次前臨床実習 II は、本年度は学生の応募がなかった。実習プログラムとしての改善を行いたい。

医学総論は平成8年からのカリキュラム改定で新設されたコースで、平成10年度に一応の完成をみることになる。1年次から6年次にわたる教育目標の見直し、改善等は平成10年度の完成年度を待って、実施していきたい。

1. **コース名:** セミナー

2. **コース責任者:** 藏原惟治

3. **コースの教育活動概要:** 各テーマ5~15人位の少人数教育による1年生対象の演習科目で、学生の自発的選択と自発的学習を一般目標としている。1997年度開講のテーマと受講人数は、次の通りである。

- A) 後学期月曜日第4時限開講

1. ベクトル解析セミナー (0)
2. 衛星放送・映画英語聞きとり (16)
3. 循環力学の羅針盤 (0)
4. 癌とインフォームド・コンセント (10)

- B) 後学期金曜日第3時限開講

1. 微分方程式 (11)
2. 英語の口語表現練習 (16)
3. 『百人一首』の解釈と鑑賞 (16)
4. 生物として観る病原体 (16)
5. ヒトの遺伝 (16)
6. 地球環境破壊について考えよう (5)

4. **コースの教育活動の点検・評価:** 出席は5分の4以上を条件とし、評価は可否判定によったが、受講者106名中4名が、出席不足により不合格となったのは残念である。残り102名の学生は、少数クラスのため熱心に勉学し、教育効果があったと評価する。

1. **コース名:** 研究室配属 I

2. **コース責任者:** 藏原惟治

3. **コースの教育活動概要:** 各テーマ5~15人位の小人数教育による2年生対象の演習科目で、学生の自発的選択と自発的学習を一般目標としている。1997年度開講のテーマと受講人数は、次の通りである。

1. 微分方程式 (0)
2. 循環力学 パラメータは何を表現するか (0)
3. ベクトル解析セミナー (0)
4. かたちの科学 (0)

5. 神経内科演習 (10)
6. リルケの詩にみられる死生観 (2)

4. コースの教育活動の点検・評価：いずれも前期に開講したが、受講者が少ないのは、大部分の学生が1年次に必修1単位を履修してしまったためである。出席は、5分の4以上を条件とし、評価は60点以上を合格としたが、全員合格した。今後の課題としては、単位さえ取ってしまえばよしとする昨今の大学生の知的好奇心の低下を改革することであろう。

1. コース名：総合教育
2. コース責任者：村上義和
3. コースの教育活動の概要：コース総合教育の一般的意義は、専門知識・理論およびその応用・技術に対する社会的意味の認知と人間的価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にあるが、本コースは「数学」、「語学」、「人文・社会科学」、「セミナー」の4ユニットからなる。授業内容については以下の通り。

ユニット名	授 業 科 目		履 修 区 分
数 学	微分積分学，線型代数学		1年2単位必修
語 学	語学1	日本語	1年2単位必修
	語学2	英語1，英語2	1年2単位必修，2年3単位必修
	語学3	独語1，仏語1	1年4単位（通年）選択必修
	語学4	英語3，独語2，仏語2，羅語	2年1単位選択必修
人文・社会科学	哲学，倫理学，歴史学，日本文学1，欧米文学1，文化人類学，心理学1，心理学2，政治学，経済学，法律学，社会学，社会保障学，社会福祉学		1年6単位（通年）選択必修
	日本文学2，欧米文学2，現代法論，現代社会論，教育学，科学史		2年3単位選択必修
セミナー	ベクトル解析，北欧語入門，ヨーロッパ地域研究		1年1単位自由選択

4. コースの教育活動の点検・評価：本来教育評価は教育内容に即して行われるべきところ、本コースおよびユニットは、性格の異なる学問を基礎として構成されること、また多くの授業科目が非常勤講師によって担われていることから、一律の点検・評価には無理があるが、学生の関心、理解度に応じた教育方法や小人数制などを取り入れることにより、一般目標に適合的な教育効果を追究する必要がある。

1. コース名：基礎医科学 I
2. コース責任者：馬詰良樹
3. コースの教育活動概要：第1学年と第2学年前期に、以下のユニットで教育活動を行った。

第1学年では、自然と生命の理 (4 単位)、分子から細胞へ (5)、細胞から個体へ (2)、基礎医科学 I 実習 (3)、情報科学 I (1)、第2学年では、自然と生命の理 (1 単位)、分子生物学 (1)、生体分子の科学 (0) 細胞から個体へ (2)、基礎医科学 I 実習 (1)、情報科学 II (1)、基礎医科学 I アドバンス (2) が行なわれ

た。前期に第2学年に対し、第1学年からの以下のユニットの総括評価が行なわれた。それは自然と生命の理 (5 単位)、分子生物学 (3)、生体分子の科学 (3)、細胞から個体へ (4)、基礎医科学 I 実習 (1)、情報科学 II (1)、基礎医科学 I アドバンス (2) である。

4. コースの教育活動の点検評価：本コースは従来の進学課程の物理、化学、生物と専門課程の生理、生化学、解剖の教員が合同して行われたので、両課程の教員間の教育理念の合意が必要であった。そのため教員の懇談会がコース及び各ユニットにおいて頻繁におこなわれた。本年度の実績をふまえたカリキュラムの改善がなされ次年度に受け継がれる。

1. コース名：基礎医科学 II
2. コース責任者：栗原 敏
3. コースの教育活動概要：コース基礎医科学 II の教育は2年生を対象として、西新橋校において平成9年10月13日から平成10年2月5日の間に行われた。本コースは基本的に同一年度内に行われた。

3年生の基礎系臓器別と同じである。本コースは以下のユニットから構成されている（括弧内はユニット責任者）。生体と薬物（川村将弘）、自律神経系（木村直史）、血液・造血系（大野裕治）、循環器系（小西真人）、呼吸器系（木村直史）、消化・吸収系（栗原 敏）、代謝系（大川 清）、泌尿器系（小西真人）、生殖器系（川村将弘）、体温調節系（大野裕治）、感覚器系（馬詰良樹）、中枢神経系（馬詰良樹）、形態系実習（山下 廣）、機能系実習（大川 清）。

このコースでは基礎医学分野のうち、解剖学、生理学、および生化学の一部、薬理学を統合して各ユニットごとに学ぶ。また、講義と実習の連携を十分に考えて、形態と機能の関連を重視するところに特徴がある。評価は総合試験により評価した。総合試験は形態系の認知領域に関する試験 300 点を含む 1,100 点満点で採点された。また、この他に実習点として形態系実習 200 点、機能系実習 300 点が配点され評価された。

4. コースの教育活動の点検・評価：このコースの目標はほぼ達成されている。今後、より各ユニット内における講師の連携、各ユニット間の連携をより密にする必要がある。また、2年生後期で膨大な知識を教えるので学習者に対する配慮が必要である。

1. コース名：基礎系臓器別
2. コース責任者：栗原 敏

3. コースの教育活動概要：コース基礎系臓器別の教育は3年生を対象として、西新橋校において平成9年4月10日から平成10年7月25日の間に行われた。本コースは以下のユニットから構成されている（括弧内はユニット責任者）。生体と薬物（川村将弘）、自律神経系（木村直史）、血液・造血系（大野裕治）、循環器系（小西真人）、呼吸器系（木村直史）、消化・吸収系（栗原 敏）、代謝系（大川 清）、泌尿器系（小西真人）、生殖器系（川村将弘）、体温調節系（大野裕治）、感覚器系（馬詰良樹）、中枢神経系（馬詰良樹）、形態系実習（山下 廣）、機能系実習（大川 清）。

このコースでは基礎医学分野のうち、解剖学、生理学、および生化学の一部、薬理学を統合して各ユニットごとに学ぶ。また、講義と実習の連携を十分に考えて、形態と機能の関連を重視するところに特徴がある。評価は総合試験により評価した。総合試験は形態系の認知領域に関する試験 300 点を含む 1,100 点満点で採点、評価した。また、この他に実習点として形態系実習 200 点、機能系実習 300 点が配点され評価された。

4. コースの教育活動の点検・評価：このコースは2年生では基礎医科学 II に相当するコースである。基礎医科学 II と同様により各ユニット内における講師の連携、各ユニット間の連携をより密にする必要がある。また、形成的評価を受ける学生が減少傾向にあるので、実施方法を工夫すべきである。

1. コース名：臨床基礎医学
2. コース責任者：牛込新一郎

3. コースの教育活動概要：「基礎医科学 I・II」で基礎的知識と技能を学び「臨床医学 I」との橋渡しをする重要なコースとの認識にたつて各ユニット担当教員は講義、演習、実習の目標を提示して、最大の努力を払ったと考えている。「ヒトの時間生物学」や「創傷学」など大半のユニットは統合的となっており、学生にとって理解しやすいダイナミックな内容と思われる。ただし、学生が消化不良とならないような配慮をして講義、実習が行われた。

4. コースの教育活動の点検、評価：各々のユニット、コースの自己および学生の点検が常に必要であるが、講義担当者間で予め連絡、協議しておく必要性が指摘された。ユニット並びにコースの全体評価は慎重になされるべきである。講義の出席が芳しく無い。教員側の工夫が一層大切であることが指摘されたが、それだけのことで解決する問題とも思われない。この問題は講義担当者間でも議論の必要があると思われた。

各演習・実習は内容と成果について点検の必要があるが、予め講義を聴いた学生と殆ど出席していない学生とでは実習時、各病態の理解に関して歴然として差があるが、恐らく総合試験には関係なくパスしていく可能性を考えるとここにも教育、学習の問題点が指摘される。演習、実習の良い評価方法を総合試験とは別個に行なえるよう、実習ユニット責任者間で充分意見交換する必要がある。

1. コース名：社会医学 I
2. コース責任者：清水英佑

3. コースの教育活動概要：社会医学 I は、講義 6 ユニットおよび実習 2 ユニットの計 8 ユニットよりなる。すなわち、(1) 疫学概論 (12 コマ：以下同じ)、(2) 環境衛生 (12)、(3) 地域保健 (6)、(4) 法医学 (14)、(5) 熱帯医学・国際協力 (4)、(6) 医用統計 (14)、(7) 環境保健医学実習 (28 時間)、(8) 法医学実習 (16 時間) である。

環境衛生では外部より 2 人の特別講義（航空・宇宙医学）を行った。地域保健は、看護学科および保

健所長により行われた。医用統計は学内医学情報センターおよび宇宙医学より講義の分担を依頼した。

一方、実習に関しては、環境保健医学実習は、6人のチュータが各々テーマを定め、そのテーマに学生を配分して行った。また4か所の学外施設を利用した見学実習を行った。

法医学実習は、血液型、中毒、法医病理について実習を行うとともに、希望者に随時法医解剖の見学を行った。

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニット毎（5）と実習を除く）に形成評価を実施した。また、学年末に社会医学Ⅰ総合試験としてMCQ100問、記述10問を各ユニット時間配分に応じた問題数として出題した。

1. コース名：社会医学Ⅱ

2. コース責任者：清水英佑

3. コースの教育活動概要：平成9年度は旧カリキュラムにより実施した。

環境保健医学は21コマあり、衛生法規(3)、社会福祉(4)、社会保障(4)、産業保健(5)、医の倫理、小児保健、母性保健、精神保健、国際保健の各1コマであった。

法医学は13コマあり、死亡診断書(2)、医療事故(4)、突然死(4)、医師法、限界的医療、死体検案と法医解剖の各1コマであった。

4. コースの教育活動の点検・評価：環境保健医学、法医学ともにユニット最後に形成評価試験を実施するとともに、卒業試験を兼ねて旧キリキュラムの様式による社会医学Ⅱ総合試験を実施した。

1. コース名：医学研究

2. コース責任者：大野 典也

3. コースの教育活動概要

医学研究は医学研究総論4コマと各論10コマで構成された講義ユニットである。このユニットの目標は将来医学者となるための医学研究に対する理解を深めることと、引き続き実施される「コース研究室配属」の為の準備期間としての役割を担っている。

前者の目標としては科学研究の人類社会における成り立ちと必要性についての理解を深め、さらにこの中での医学研究の倫理性について、行動規範の確立をはかる。その上で医学研究の進め方の技術面を理解する。そして、臨床治療研究の方法論を理解する。以上を医学研究総論で講義した。

ついで、本学で実際に医学研究を実践し、現場で推進している研究者に各自の事例に関して、研究者

から直接研究の目的や意義等も含めて講義を受けることにより、研究の最前線に関する一層の理解を深める。この後半の各論の部分は引き続き実施される「コース研究室配属」の各自の選択のためのオリエンテーションの役割も兼ねている。

4. コースの教育活動の点検・評価

評価：本コースの性質から実習と同様のカリキュラム上の取り扱いとし、毎時間講義の内容に沿ったテーマで小論文を提出させ、これを講義担当者が採点し、第一次評価としこの評価を基にコース責任者が総括評価し、結果は合否判定とした。

点検：コース責任者が参加していただいた各研究者に受講した学生について、小論文の内容を含めた印象、反省等をお聴きして、コースそのものの評価、点検の場とした。

1. コース名：研究室配属

2. コース責任者：大野 典也

3. コースの教育活動概要：

コース研究室配属は学生の自主的学習態度と研究態度を涵養することを目的として、医学研究の現場で、少人数を基本グループとして、各自が研究者の直接指導のもとで終日、3週間連続で実際の研究活動を実施する。この行動を通して自主的、能動的に学習することにより、創造的、問題解決的思考能力を養うことがこのコースの教育目標である。

このコースにより少人数でのグループ教育の特徴を良く認識し、研究、実験、討論、発表に積極的に参加し、これらの技術の基本を身に付けることを行動目標としている。

4. コースの教育活動の点検・評価：

評価：学生の評価はユニット責任者が統轄して、合否判定で評価し、これを成績として報告している。この場合の判定の根拠としては各研究テーマ別の直接の指導者に第一次の評価を依頼している。この場合の評価基準は1. 出席状況、遅刻、早退は評価の対象とする。2. 自主的、かつ積極的に研究に参加しているかを研究態度の評価の対象とする。3. 研究過程での討論、議論への参加状況は評価の対象とする。4. 研究の成果(レポート)、成果に対する討論などは評価の重要な対象とする。5. 研究発表会での発表も評価の対象とする。

以上の評価基準と方法を指導者と共に受講する学生にも明示して、コース研究室配属を実施した。

点検：平成9年度医学科4年生「研究室配属成果報告書」を出版して、関係各位と受講した学生全員に配付し、評価点検を仰いだ。報告書はA4版161頁

に亘り体裁は学術論文形式を踏襲し、表題、目的、方法、結果、考察の順に記載されそれぞれがかなり質の高いものが報告されている。この報告書の作成までが研究、実習であるとの趣旨が徹底され、充分評価に値するものである。

1. コース名：臨床医学 I

2. コース責任者：川口良人

3. コースの教育活動概要：診断学は従来の内科診断学の範囲を越え、身体診断学の講義と実習（戸田剛太郎）、外科学入門として講義と実習（山崎洋次）を行った。従来の系統講義は臓器別に、病理、病態生理、診断、治療についての講義を実施したが、当然修得している筈の解剖学の知識に乏しく、また慣用される英語の語句について習熟していなかった。解剖学の教授法については日本語のみではなく、英語による臓器の呼称を学ばせるべきである。日本語のみの人体各臓器、器官、部位の学習では以後の臨床医学の学習に追従できない。臓器別講義は循環器（黒沢博身）、呼吸器（佐藤哲夫）、消化器（青木照明）、肝・胆・膵（戸田剛太郎）、腎・泌尿器（川口良人）、免疫・膠原病・リュウマチ（橋本信也）、血液・造血器（倉石安庸）、感染・寄生虫・中毒（斉藤 篤）、内分泌・代謝・栄養（田嶋尚子）、神経（阿部俊昭）、眼科学（北原健二）、耳鼻咽喉・歯科学（森山 寛）、小児医学（前川喜平）、精神医学（牛島定信）、放射線医学（川上憲司）、皮膚科学（新村真人）、整形外科（藤井克之）、形成再建外科学（児島忠雄）、麻酔科学（天木嘉清）、リハビリテーション医学：講義実習（米本恭三）、臨床医学検査医学：講義・実習（町田勝彦）とした。リハビリテーション医学では講義の前に実際の機能訓練の現場を体験させること、画像診断については実際に画像を撮影する現場と得られる映像を体験することを講義の前に試みたが、学生数と現場の面積の比率から意図した成果を上げることは出来なかった。内視鏡、蘇生実習、輸血学実習も同様に現場における体験から講義に取り組む動機づけを意図した。臨床医学演習は基礎医学の教育を終了し、初めて臨床医学に触れるコースであるので、各学生が入学以来学習した知識を如何に臨床医学に移入できるかを基本フレームとして企画した。5人一組でグループを構成し、実際に研究活動を行っている教員をチューターに選定し、4月から12月まで自己学習を行い、得られた成果を全学生の前で発表したが、グループ間に差が認められた。学習態度は極めて不満足であったが、指名された20名のチューターにグループの学生を牽引するという熱意

に差が認められたことも原因の一つである。看護業務体験は従来の一日を1週間の日程とし、夜勤も課した。ナース一人に学生一人を割り当て患者の介護の助手を実践し、教育を担当した看護部も参加して討論会を行った。以後の臨床医学の学習の動機づけとしての役割を果たすことが出来たと考える。

4. コースの教育活動の点検・評価：本コースの時間的密度は濃い、学生の出席、時間の遵守については極めてルーズであり、本コースに入るまでの教育課程に問題がある。教学のありかたとして自己学習を推進するという曖昧な観念に迎合することなく、臨床医学の第一歩であるので出席の義務、時間の遵守、学習態度については厳しく対応すべきである。従来の教学姿勢ではルーズな医師を養成してしまう危険性が大きいことを強調したい。

1. コース名：臨床医学 II

2. コース責任者：戸田剛太郎

3. コースの教育活動概要：36週にわたる臨床実習である。病院でのベッドサイド教育が主体であるため、診療科が主体となって教育に当たるのが本来の建前である。しかし、36週という限られた期間内でのカリキュラムのため、内科においては一昨年から始まった病院の診療科別編成という大改革に完全には対応できていないのが現状である。

4. コースの教育活動の点検・評価：

a. 各ユニットに配属される学生数

現在、担当各科に1グループ（最大3人）あるいは2グループ（最大6人）が配属されることになっている。この人数において特に大きな問題提起はない。

b. ユニット配属期間

内科は病院において8診療科に別れている。従って、この8診療科それぞれがユニットとなり、学生はすべてのユニットに一定期間配属されるのが建前である。一方、配属期間については、新患の検査データがすべて明らかになるには1週以上必要であることを考えると、少なくとも2週間が必要である。しかし、内科の総配属期間は12週であり、学生にすべての診療科に配属することが物理的に不可能であるのが現状である。

リハビリテーション科配属が整形外科配属期間の一部として組み込まれているのも問題である。

c. 総括的評価

実習評価と臨床総合試験 II がある。実習評価については少人数教育であり、また客観的評価ができるよう努力がなされ、一定の成果があがっている。し

かし、臨床総合試験Ⅱは筆記試験であり、実習の評価法としては問題がある。また、内科の診療科のすべてで実習することができないにもかかわらず、臨床総合試験Ⅱではすべてについて総括的評価が行われることも将来問題となる可能性がある。

1. コース名：臨床医学Ⅲ

2. コース責任者：北原健二

3. コースの教育活動概要：本コースは病理示説、救急医学、治療学総論、Case study、臨床総合演習の各ユニットからなり、6年間の総まとめとして医学・医療に関する基本的な知識と問題解決能力を身につけることを目標としている。

4. コースの教育活動の点検・評価：病理示説では、剖検症例の臨床症状、経過、検査データを検討することにより、臨床診断に至るまでの思考過程と鑑別診断能力を鍛錬した。さらに临床上の問題点と病理所見との関連を自主的に検討する力を養った。

救急医学では、生命危機の状態にある患者に対して、冷静な判断のもとに的確な対応ができるように、知識と技能を身につけることを目的とした。個々の臓器障害への対応のみならず、侵襲に対する全身の反応についての重要性を把握させた。

治療学総論では、治療全般に必要な基本的概念と知識を身につけさせると同時に、疾患を有する患者の社会性をも配慮した治療方法を理解する力を養った。

Case study では、内科・外科・小児科といった各科目間の枠を撤廃して、与えられた症例についての临床上の問題点、診断、治療法を総合的に把握する力を養った。病態生理を理解するとともに、症例を総合的に考える力を身につけさせた。

臨床総合演習では、国民に良質な医療を供給する高い能力を有する医師になり得るよう、6年間の医学教育課程で修得した知識と技能の再整理とまとめをおこなった。

1. コース名：臨床実習

2. コース責任者：山崎洋次

3. コースの教育活動概要：平成9年度の新カリ

キュラムでは、5年生に臨床医学Ⅱとして臨床実習が4月から3月まで36週にわたり行われた。1週間とは月曜日から金曜日までの5日間で、土曜日の午前には講義が行われている。6年生は旧カリキュラムとして平成8から9年度にかけて臨床実習が行われ、7月まで臨床実習を行った。したがって、平成9年度の4月から7月までは5年生と6年生が、同じ病棟で臨床実習を行った。

新カリキュラムのローテーションの方法は内科が4週間×3科であり、外科が4週間、小児科学3週間、精神医学と産婦人科が2週間であり、それ以外は1週間を単位とした。

実習を始めるにあたり、5日間の臨床実習オリエンテーションが行われた。学長からの臨床医学総論・白衣授与に始まり、患者への接し方や各科実習の心構えなどが伝えられた。

実際の教育内容としては、外来・病棟での診療への参加や学生用のカルテの記載、クルズスなど各科の実情に合わせて施行された。

4. コースの教育活動の点検・評価：教育の評価としては実技技能と知識、学生用カルテやレポートの提出、実習態度と出席状況、テストや発表能力などをもとに行われている。

教育の点検としては講座により学生に対するアンケートや臨床実習自己評価表の使用を行った。

1. コース名：医学総論Ⅳ

ユニット名：病院・家庭医学実習

2. ユニット責任者：北原健二

3. コースの教育活動概要：本コースは、実習医療機関において医療の実際を見学すると同時に、各医療機関の地域社会における役割を理解し、身体的、精神のおよび社会的な面からの包括的医療の重要性を学ぶことを目標としている。

4. コースの教育活動の点検・評価：各実習医療機関の医療内容を把握するとともに、医師とコ・メディカルとの連携、医師と患者および家族とのコミュニケーションの取り方、プライマリヘルスケアの実際などを理解させ説明できる力を養うことができた。評価は履修者の学籍簿にその旨を記載した。

看護学科

学科長 齋藤 禮子
教学委員長 寺崎 明美

1. 各種委員会の構成

今年度は学科長が新任となり、各種委員会の新年度でもあるため委員の多くに交替があり、以下のよう
な役割を担当した。

教学委員長 寺崎 明美

教学委員 佐々木三男

深川ゆかり

小玉 敏江

学生部長 深川ゆかり

図書委員会：委員長 深川ゆかり

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 深谷智恵子

実習室運営委員会：委員長 高橋 照子

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 高橋 照子

2 学年担当 芳賀佐和子

3 学年担当 櫻井美代子

4 学年担当 濱中 喜代

なお、今年度より看護学科の課題を検討するため
に、次の3つの委員会を発足させた。

看護学科将来構想委員会：委員長 齋藤 禮子

カリキュラム検討委員会：委員長 寺崎 明美

研究委員会：委員長 深川ゆかり

(文責 学科長 齋藤禮子)

2. 入学式およびオリエンテーション

平成9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談会
を行った。

新入生へのオリエンテーションは、4月4日(金)、
7日(月)の2日間、2・3年生は4月4日(金)、4
年生は4月7日(月)、8日(火)、9日(水)、10日
(木)にそれぞれ行った。

3. 看護学科1・2年生の一般教育科目履修状 況

① 1年生

自然科学系科目：12単位の必修科目で35人全員
が履修した。

人文・社会系科目：10単位以上の人文・社会系履
修科目は19科目であり、5科目の選択履修者は24
人、4科目10人であった。なお音楽の履修者は24人
であった。医学科と共修の心理学は35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、28人全員が履修し
た。他の科目の選択は各々1科目のみ22人であっ
た。

4. 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、3年生の後期
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。

5. 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9年7月18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35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18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35
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(5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9年9月29日(月)～10月3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28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(5期生)の基礎看護実習 II(2単位)を，平成10年2月23日(月)～3月6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28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(4期生)の成人看護実習を平成9年10月20日から10月31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31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(4期生)の老人看護実習を平成10年1月5日から1月9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(3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9年

4月14日から平成9年10月17日まで夏季休業をはさんで行われた。4年生27人を5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(3期生)の総合実習が，平成9年11月4日(火)から11月14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。

6. 卒業研究

4年生(3期生)の卒業研究が平成9年11月17日(月)から平成10年1月14日の期間に実施された。平成10年1月17日(土)に学生それぞれの研究成果の発表が行われた。

7. 戴帽式

平成9年9月26日(金)に2年生(5期生)28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，看護婦をめざしての新たな一歩をふみ出した。

(文責 教学委員長 寺崎明美)

大 学 院

大学院委員長 岡村 哲夫
委員 戸田 剛太郎

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9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9年1月6日から2月6日までであり、平成9年2月28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、定員の枠を拡げ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、総数として20名内外とした。（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9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9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
須賀 万智	生化学第2	生化学第2	タンパク摂取量の酵素誘導にあたる影響について	村上安子教授
坪井 伸夫	微生物学第1	分子遺伝学 研究部門	ゲノムの不安定性に関する研究 —特に腎疾患との関連について—	山田 尚助教授
川田 雅昭	環境保健医学	環境保健医学	ラジアルフロー型バイオリクターを用いたヒト肝細胞株における変異原性の検討	清水英佑教授
相良 憲彦	内科学第1	病理学第2	Helicobacter Pylori 感染の胃癌に及ぼす影響	藍沢茂雄教授
有廣 誠二	内科学第1	分子免疫学 研究部門	潰瘍性大腸炎およびクローン病における消化管免疫	斎藤三郎講師
大城戸一郎	内科学第2	生化学第2	非標準遺伝コードと翻訳調節	大川 清教授
今井 弘子	内科学第2	遺伝子治療 研究部門	細胞および個体への遺伝子導入法の研究	衛藤義勝教授
海老澤高憲	内科学第2	薬理学第1	副腎皮質ホルモンに関する研究	川村将弘教授
豊田千純子	内科学第2 (神経内科)	分子細胞生物学 研究部門	脳の生化学	大野典也教授
小野内健司	内科学第2 (神経内科)	神経病理学 研究室	神経変性・代謝・中毒性疾患の病理学的研究	田中順一教授
山前浩一郎	内科学第3	遺伝子治療 研究部門	遺伝病疾患モデルマウスを用いた遺伝子治療の研究	衛藤義勝教授
草刈洋一郎	内科学第4	生理学第2	心筋の興奮収縮連関	栗原 敏教授

氏名	派遣科	再派遣科	履修テーマ	指導教員
諸川 納早	内科学第4	遺伝子治療研究部門	呼吸器疾患の病因・病態解析	衛藤義勝教授
津久井充広	第三病院内科学第1	病理学第1	消化管病理（胃癌・大腸癌）	牛込新一郎教授
小林 克敏	外科学第2	分子遺伝学研究部門	① 癌の発生に関する分子遺伝学的遺伝子多形性の研究 ② 難治性胃潰瘍背景胃粘膜の癌化の研究	山田 尚助教授
林 大	整形外科学	生化学第1	骨基質における非コラーゲン性蛋白の骨形成能に関する研究	大川 清教授
澤井 崇博	整形外科学	生化学第1	関節構成体の生化学的研究	大川 清教授
築野 真理	形成外科学	遺伝子治療研究部門	遺伝病の遺伝子解析	衛藤義勝教授

2. 平成9年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成9年度大学院1年生の入学式は、平成9年4月2日（水）に行われ、4月3日～6月13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。そして、この9週間の間に派遣された科のスタッフとよく話し合い、どの選択カリキュラムを選ぶかを決定する。

2) 選択カリキュラムが、引き続き6月16日より、平成10年3月末日まで再派遣科講座および

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

3) 平成9年7月3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9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11日（金）	戸田剛太郎教授	大学院委員	大学院制度 オリエンテーション
4月18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分子生物学
4月25日（金）	吉村 邦彦 講師	DNA医学研究所 遺伝子治療研究部門	呼吸器疾患の分子生物学と 遺伝子治療
5月9日（金）	松藤 千弥助教授	生化学第2	非標準遺伝暗号解説
5月16日（金）	景山 茂助教授	薬物治療学研究室	ヒトを対象とした研究のすすめ方
5月23日（金）	山田 尚助教授	DNA医学研究所 分子遺伝学研究部門	生死の選択
5月30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6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
6月13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II型 コラーゲンの自己免疫応答 —病因と関連性について—

3. 平成9年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成9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9年度における審議件数は、大学院12件、論文審査61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9年度に2回実施した。第1回(通算19回目)5月10日で応募者42人、受験者40人、合格者33人(82.5%)であった。第2回(通算第20回目)は11月15日に行われ応募者54人、受験者49人、合格者39人(79.6%)であった。

3) 平成9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9年度の日本育英会の奨学生申し込みは、須賀万智(生化学第2)、坪井伸夫(微生物学第1)、大城戸一郎(内科学第2)、今井弘子(内科学第2)の4氏を推薦した。

5) 平成9年度と同窓会振興基金による海外派遣助成は、浅尾啓子(環境保健医学、大学院2年)、金井正樹(外科学第1、助手)、二川康郎(外科学第2、大学院3年)、小暮太郎(脳神経外科学、大学院3年)、田中俊英(脳神経外科学、助手)の5氏に交付された。

6) 平成9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13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(研究科特別経費学生分)の補助金交付を受けた。

平成9年度 大学院研究助成金交付額一覧表

派遣科	再派遣科	研究者氏名	研究課題	助成額
生理学第2	生理学第2	田代倫子	平滑筋細胞におけるNa ⁺ /Mg ²⁺ 交換系	40万円
病理学第2	DNA医学研究所分子細胞生物学研究部門	千種美好	Cytokine及びB7-1遺伝子導入による腫瘍細胞の変化と遺伝子治療の安全性の評価	40万円
微生物学第1	微生物学第1	今澤俊之	IgA腎症治療への骨髄移植の応用に関する研究	40万円
環境保健医学	環境保健医学	宮越雄一	培養アストロサイトによる小核試験の確立	40万円
内科学第2	DNA医学研究所分子細胞生物学研究部門	酒井毅	腎間質線維化機序に関わる各種細胞およびサイトカインの解明	25万円
内科学第3	DNA医学研究所分子免疫学研究部門	金月勇	T細胞の分化とエピトープ	25万円
内科学第4	生理学第2	石川哲也	甲状腺機能亢進症および糖尿病における心室筋の細胞内Ca ²⁺ 動態と収縮特性に関する研究	25万円
第三病院内科学第1	生化学第2	西巻英治	① IRS-2の生理的意義・役割 ② Human Asparaginyl B-Hydroxylase (HAAH)の癌化との関連	25万円
小児科学	DNA医学研究所分子遺伝学研究部門	秋山政晴	小児造血幹細胞移植後のテロメア長の検討	25万円
皮膚科学	DNA医学研究所分子細胞生物学研究部門	伊藤寿啓	色素性神経線維腫の電顕的観察	25万円
外科学第2	DNA医学研究所分子免疫学研究部門	二川康郎	肝臓に対する遺伝子治療におけるADENOVIRAL VECTORを使用した無血的肝灌流法の有効性	25万円
脳神経外科学	DNA医学研究所分子免疫学研究部門	小暮太郎	脳虚血モデルにおける脳内Immunophilin(免疫抑制剤結合蛋白)の変動と役割	25万円
形成外科学	病理学第1	高井重治	隆起性皮膚線維肉腫の生物学的態度及び組織発生に関する病理組織学的研究	25万円

医学情報センターの年間報告

センター長 牛 込 新一郎

助教授：裏田 和夫

講 師：山崎 茂明

講 師：川村 昇

図 書 館

1. 年間実績

1) 蔵書冊数

単 行 書		雑 誌		年度末総数	年 間 増 減	
和	洋	和	洋		増	減
51,699冊	38,432冊	52,111冊	87,814冊	230,056冊	2,682冊	2,079冊

カ レ ン ト 誌

和	洋
1,114種	850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
12,334,667円	65,865,333円	78,200,000円	2,480,962円	1,229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	
11,888冊	30,176	4,804	42,417	599,351	6,454件

2. 主な事項

- 1) 医学情報センターのホームページの開設
10月よりセンターの利用案内から作成・公開を開始。

2) 蔵書構築マニュアルの作成

本学の図書館として収集すべき資料をどの程度広く、あるいは深く収集すべきかのマニュアルであり、その第一次案をまとめた。

3) 図書館間文献相互利用サービス業務の一部外注

(株) 慈恵実業との合議により、大学の承認を得て、複写関連業務として実業へ追加委託を3月より実施。

4) 教育の担当

看護学科3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) 裏田和夫, 医学情報マネジメントの観点からの情報リテラシー教育, 医学図書館 1997; 44(3): 303-7.
- 2) 山崎茂明, National Library of Medicineの活動と医学データベースの今後, 情報管理 1997; 40(3): 218-29.

3) 山崎茂明, Quality filterとしての医学文献データベースの発展, 情報知識学会第5回研究報告会講演論文集 1997; 79-82.

4) 山崎茂明, 引用指標からみた Japanese Journal of Physiology と主要生理学雑誌, 日本生理学雑誌 1997; 59(9): 330-5.

5) Haiqi Z, Yamazaki S, Urata K. The tendency toward English-language papers in MEDLINE. Bull Med Libr Assoc 1997; 85(4): 432-4.

6) 荒井邦子, 国領分館に於ける利用者教育と情報サービス, ほすびたるらいぶらりあん 1997; 22(3): 109-12.

7) 武山由紀, 裏田和夫, 情報源とその活用 2, 文献検索法, 上出良一編, 皮膚診療クイックレファレンス, 東京; メジカルビュー: 1998, p. 400-6.

8) 山田知子, 慈恵医大図書館利用サービスの利用者評価と今後の課題, 医学図書館 1998; 45(1): 97-104.

国 領 分 館

分館長: 藏原惟治 (ドイツ語教授)

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
57,959 冊	12,749 冊	6,586 冊	4,102 冊	81,396 冊	2,593 冊	0 冊

カ レ ン ト 誌	
和	洋
234 種	66 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
10,045,427 円	5,974,573 円	16,020,000 円	1,282,930 円	641 冊

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	複写依頼件数	
	本 館	他 大 学
8,332 冊	1,811 件	600 件

2. 主な事項

1) 学術情報センター・目録所在情報システムと接続
西新橋本館は既に接続しているが、今回の接続に

より全国の大学図書館の目録所在情報システムに参加でき、さらには本館との情報交換を容易に行うことができる。

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	817
	鋳型・乾燥標本	238
	パック標本	6
	包埋標本	15
	法医学標本	28
	生薬標本	229
	医動物標本	501
	樋口卵巣腫瘍コレクション	318
標本供覧室	液浸標本	216
	鋳型・乾燥標本	28
	歴代教授剖検	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		2,640

2) 新規標本製作数

アクリルプラスチック液浸標本	34
修理標本	20
合 計	54

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	1,825 本	80 本
ビデオディスク (LD)	11 組	1 組
学習用ソフトウェア (フロッピー)	4 組	—
学習用ソフトウェア (CD-ROM)	5 枚	1 枚
スライド・テープ付	103 組	—
カセット・テープ	211 本	1 本
16 mm 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	—

4) 所蔵機器数

機 器	所蔵点数	年間増加 点 数
ビデオ装置	7台	-2台
レーザーディスクプレーヤー	1	—
ビデオプロジェクター	1	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	—
トーカースライド映写機	1	—
問答用トーカースライド映写機	1	—
テープレコーダー	6	—
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) 標本テーマ展示

新規に計画した第1回目として「心臓」を取り上げ、その正常から病態（虚血性心疾患をモデル）までの理解を容易にするため、実物標本、写真、立体画像などを使用した展示を3月より実施。

2) 総合展示

大学夏期セミナーよりテーマ「脳血管障害の診断と治療」を求め、総合企画者の米本恭三教授ほか、5名の教員の協力のもとに、平成9年11月17日から28日の間において実施した。

史 料 室

1. 利用状況

	利用者数		合 計
	学 内	学 外	
展 示 室 資 料 閲 覧	学 内	112名	461名
	学 外	349名	
資 料 貸 出	学 内	9件	38件
	学 外	29件	
資 料 検 索	学 内	40件	174件
	学 外	134件	

2. 主な事項

1) 高木2号館への移転

これまでの高木会館3階を情報システム研修室として使用するため、11月、高木2号館（慈恵看護専門学校内）へ移転し、展示室は当面閉室することになった。

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	4,320 件	22 件	61 件	44 件	34 件	39 件	11 件	4,531 件
モノクロ・ネガ	397 枚	168 枚		51 枚	76 枚	3 枚		695 枚
〃 ポジ	468 枚							468 枚
〃 スライド	226 枚				14 枚			240 枚
ブルー・ポジ	1,103 枚							1,103 枚
〃 スライド	6,909 枚							6,909 枚
カラー・スライド	33,886 枚	369 枚	637 枚	378 枚	47 枚	300 枚		35,617 枚
パナコピー	1,227 枚							1,227 枚
撮 影 の み								
ネガカラー							533 枚	533 枚
合 計	44,216 枚	537 枚	637 枚	429 枚	137 枚	303 枚	533 枚	46,792 枚

- 2) スライド原図作成のコンピュータ使用 1,473 件, 1,923 時間
- 3) コンピュータによるスライド作成 1,322 件, 24,756 枚
- 4) X線写真複製サービス 190 件, 1,033 枚 (外部貸出用 133 件, 624 枚)
- 5) ビデオ編集機の利用 237 件, 1,432.5 時間

医学情報センター・医療情報研究室

講 師：川村 昇 医療情報学

I 研究概要

1. 医薬情報

PL 法施行以来、添付文書の改訂が以前に比べて頻繁になったことで、メンテナンスに要する労力及び時間の増大が個々の医療機関にとって非常に負担になってきていることが挙げられる。一方、製薬企業側にとっても個々の医療機関から省力化のために医療機関独自のフォーマットでデータを配付するよう依頼されることへの対応に限界がきたことも大きく影響している。また、添付文書は先頃の薬務局長通知により、平成 11 年 12 月までにその様式を転換することが求められている。しかしながら、添付文書は製薬企業が有する医薬品情報を法的な規則の下に整理した結果の成果物であり、添付文書は構造解析を行って電子化の統一を図っても、それは医薬品情報の一部の標準化にすぎない。

今検討すべきは改訂薬事法の趣旨である「開発から市販後まで一貫した安全性の確保」を情報面においても確保する必要がある。そのためには添付文書に限らず医薬品情報の一元管理が不可欠である。そこで製薬企業における情報の流れを把握し、一元管理をおこなうための技術的問題点について検討を行った。

2. コンピュータネットワークとマルチメディアの医療システムへの応用に関する検討

最近の米国医療界では、効率化、コスト削減を目的とした大病院同士の合併が盛んになっている。そ

の際のコンピュータネットワークシステム（特にマルチメディアネットワークシステム）の利用法が、近年重要な研究課題として挙げられている。

日本においても、医療財政が窮迫する中、今後、同様の医療の効率化、コスト削減がより強く求められることは必至であり、大学病院を中心とした病院間のコンピュータネットワークシステムのあり方に関する検討が求められることが予測される。

本研究では、この様な将来を見据え、米国と異なる日本の社会的特質、日本の大学病院の医療界における立場やコンピュータの技術的な問題点等を含めた諸問題をふまえ、マルチメディアネットワークシステムの、わが国での可能性や医療システムにもたらし得る影響、特に医療の国際化に関し検討している。

I 原著

土屋文人, 川村 昇, 清水善行, 佐藤隆巧. 発生源入力による胃薬品情報の一元管理への検討. 第 17 回医療情報連合大会論文集 1997: 292-3.

IV 著書

川村 昇. インターネットを利用した医薬品副作用情報収集. 橋本信也編. 治療薬ハンドブック. 東京: 羊土社; 1997. p. 207-9.

Shiozawa T. A potential of virtual health care system with World Wide Web multimedia component-based computer network system. 上原記念生命科学財団研究報告集 1997; 11: 24-9.

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）
大野 昭彦（同窓会）
小森 亮（専務理事）

1. 教材と施設

1) 教育用ビデオ：安全な運動療法のためのメディカルチェックの実際ほかを購入した。

2. 会員の利用

1) 平成10年3月末現在338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2人、物故者は6人である。年間の利用者は231人、延利用者数は4,349人である。

2) テレフォンサービスの利用は、131件、月平均10件で、発足以来の延利用件数は2,812件である。

3. 活 動

1) 第18回夏季セミナー「脳血管障害の診断と治療」は8月23日、司会者は米本恭三教授で5人の演者により開催された。出席者97人に受講証を交付した。また、テキストを作成配布した。

2) 月例セミナーは平成9年4・5・6・7・9・11月、平成10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 蛋白尿、血尿の診かた取扱いかた
- 5月 遺伝子治療の最近の進歩
- 6月 慢性関節リウマチの早期診断—抗II型コ

ラーゲン抗体を指標として—

- 7月 消化性潰瘍の治療—最近の動向—
- 7月 小児の急性腹症
- 11月 プレエンプティブ事前鎮痛について
- 2月 妊娠と自己免疫疾患
- 3月 生理学の散歩道

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10年3月で129号となる。

4) 今年度テレフォンサービス録音テープは「尿失禁」「痛くない白内障手術」「顎関節症への対処」「皮膚レーザー治療について」「C型肝炎」の5本と「病原性大腸菌O-157」は7月、「臍帯血幹細胞移植」は12月、「生活習慣病」は1月より開始し、「骨粗鬆症の判定法」は11月、「予防接種のゼラチンによる副反応」は12月で終了した。

4. 学会発表

- 1) 前川喜平。いわゆる学習障害児の診かたと扱いかた。宮城県小児科医会。仙台。9月。
- 2) Maekawa K. Present situation and problems of Japanese pediatricians. 第12回中華医学会小児科学会総会。（特別講演）無錫。11月。
- 3) 前川喜平。成育小児科学の概念及びこれからの小児科学の在り方。第463回日本小児科学会東京都地方会。（教育講演）東京。1月。

5. その他

1) センターで200回以上研修された1人に表彰状を授与した。（第3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 川村 将弘 (薬理学第1教授)
望月 正武 (内科学第4教授)
委員 大川 清 (生化学第1教授)
田中 順一 (神経病理教授)
河上 牧夫 (病院病理部教授)
川口 良人 (内科学第2教授)
高橋 宣胖 (青戸病院外科学教授)
山崎 洋次 (外科学第1教授)
多田 信平 (放射線医学教授)

(平成10年3月31日現在)

2. 編集および発行状況

第112巻2号から第113巻1号を隔月発行した。各号発行部数は1,100部。総頁数は640頁。

3. 投稿状況

原著35編, 退任記念講義4編, 支部例会抄録7編, 資料3編, 成医会総会特別講演2編, 同宿題報告2編, CPC2編, 第113回成医会総会教育講演・シンポジウム・パネルディスカッション要旨および第114回成医会総会学術講演要旨を掲載した。

原著の科目別内訳は内科学17編, 薬理学, 外科学, リハビリテーション医学, 精神医学が各2編, 解剖学, 病理学, 微生物学, 形成外科学, 脳神経外科学, 麻酔科学, 放射線医学, 小児科学, 泌尿器科学, 眼科学が各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田中寿子教授 (DNA医学研究所) は定年退任にともない編集幹事の任が解かれた。編集幹事の後任は川村将弘教授 (薬理学講座第1)。
また新しく多田信平教授 (放射線医学), 河上

牧夫教授 (病院病理部), 小林正之助教授 (臨床検査医学) を迎えた。

5. 投稿規定の改訂

本誌は文献記載方法を医学雑誌編集者による国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors) が作成した生物医学雑誌の共通投稿規定である Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals に準拠している。1998年に一部改定されたことをうけ, 投稿規定の該当部分を改訂した。また, 文献の例を最新年に更新した。

6. 松田 誠名誉教授の資料をインターネット上に掲載

浜口欣一先生 (昭和45年卒) と篠原 健先生 (昭和48年卒) より, 松田 誠名誉教授の資料「脚気と抗脚気ビタミンの研究史」(慈恵医大誌1996; 111: 525-38) をホームページに掲載して慈恵医大卒業生約50名のネットワーク上で閲覧できるようにしたいとの申し出があり, 編集委員会で承認した。

7. 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し, 当日出席できなかった研究者に閲覧を可能とした。内容についてはJikeikai Medical Journal編集委員会の年間報告の項を参照されたい。

8. 英文校閲担当者の交代

これまで石川栄世名誉教授に慈恵医大誌英文抄録の英文校閲を依頼していたが, 平成9年度より岡崎真雄先生 (本学非常勤講師) に依頼することとなった。

Jikeikai Medical Journal に関する年間報告

編集委員長 大野 典 也

1. 編集委員

委員長 大野 典也 (微生物学第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10年3月31日現在)

2. JMJ および英文研究年報の刊行

平成9年度は第44巻2号から第45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。総頁数は93頁。また、英文研究年報の編集業務を当編集委員会にて担当した。総頁数は188頁。

3. 投稿状況

投稿総数は19編であった。科目別にみると、内科学4編、小児科学3編、外科学3編、解剖学、病理学、薬理学、放射線医学、麻酔科学、DNA医学研究所、国領校が各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. 査読システムの変更実施

昨年度に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、助教授のうち適任者に査読を依頼することとしたことを受け、当該年度は編集委員以外に査読を依頼した。

6. 英文校閲担当者の交代

これまで石川栄世名誉教授にJMJ投稿論文およ

び英文研究年報の英文校閲を依頼していたが、平成9年度より岡崎真雄先生(本学非常勤講師)に依頼した。

7. 投稿規定の改訂

JMJでは論文に引用する文献を医学雑誌編集者による国際委員会(International Committee of Medical Journal Editors)が作成した生物医学雑誌の共通投稿規定であるUniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journalsに準拠し記載している。1997年に該当部分が一部改定されたことにともない、投稿規定を改訂した。また、投稿論文の種類を規定し、論文の記載方法に若干の改訂を加えた。

8. 医学論文の書きかた講習会の開催

本年度も慈恵医大誌編集委員会とJMJ編集委員会の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し、当日出席できなかった研究者に閲覧を可能とした。

(1) 英語論文の書きかた Part 1

平成9年5月19日(月)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: 48名

(2) 上手なスライドの作り方

平成9年5月23日(金)17:30-19:00

講師: 常喜達裕先生(脳神経外科学)
長堀隆一先生(心臓外科学)

参加者数: 47名

(3) 英語論文の書きかた Part 2

平成9年5月26日(月)17:30-19:00開催

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: 34名

場所: いずれも高木2号館地下南講堂

講座，研究部および研究室の主要研究業績

〈医学科〉

講座（特設診療科を含む）

基礎医学

解剖学講座第1

教授：山下 廣	肉眼解剖学
教授：加藤 征	肉眼解剖学（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

平成8年度に教育カリキュラムが改訂され、これにともなって解剖学実習時間の削減が行われた。平成7年度までは年間46回×4時間、平成8年度は30回×4時間（対前年比65%）、平成9年度は26回×4時間（対前年比87%、対平成7年度比56.5%）であった。

平成7年度から平成8年度までの実習内容は大改訂を行い、15回×3回、4部位3クール（平成7年度）を15回×2回、2部位2クール（平成8年度）に変更したが、本年度は平成8年度の内容に一部修正を加えた。

本年度は平成8年度の内容から一部剖出部位の削除と詳細観察項目の必修から選択に変更し、対処した。

解剖学実習は、剖出・観察・確認・理解という流れで構成されており、実習時間の削減は剖出に迫われ、教育に大事な観察・理解の不備をまねくものであり、すでに限界を越えている。研究面でも系統解

剖実習においても、観察した所見を正確に記録することはその後の研究の進展の成果を握るほどであるが、事実を正確に記録するためには訓練を要する。系統解剖実習中、各種記録を提出させるが、学生は不正確な記録を平気で提出する。それをチェックし、feedbackすることも教育上大切である。

2. 研究室配属

解剖学講座第1に配属された学生は13名で、下記の演題に取り組み、報告書に記載した。

1) 腹腔動脈分岐型の考察：瀧 徹哉，土田茂樹，矢部三男（加藤 征），2) 新カリキュラムを考察して：白 勝，野秋朗多，竹谷内康修，吉川哲矢（福島 統），3) 肉眼標本の作製とその教育効果について：宮本 篤，高原映宗，加藤一郎，福田貴則，中村哲也，三枝始美（國府田稔）。（報告書参照）

研究概要

I. 骨系の研究

1. 大腿骨髄腔の加齢変化

晒浄大腿骨のCT写真より髄腔の面積を算出し、加齢に伴う変化を調べた。

近位1/4部位の髄腔面積を求め解析したが、男女共に加齢に伴い増大していた。

髄腔が拡大する割合は男女で異なり、男性は40・50歳代と60歳以上との間でより大きな差を持って髄腔面積が拡大しており、老化に伴う変化と見られる。女性は40歳未満と40・50歳代との間に40・50歳代と60歳代以上との間の差と遜色ない値が認められた。

女性におけるこの40・50歳代が40歳未満と比較して大きな髄腔面積の差が認められるのは骨量の閉経後の減少と同様に、閉経後の皮質骨内壁の減少により、大きく髄腔が拡大したと考えられる。

II. 人類学的研究

1. 生体計測

頭顔部の縦・横の長さの相関

戦後の日本人の身長や胸囲、体重など体格の向上には目を見張るものがあった。

これら身長などの増大に伴い、頭や顔の大きさも変化し、大きくなっている。しかし、この頭顔部の増大は一様にはないようである。

頭幅と頬弓幅とは正の相関が見られるが、頭幅と下顎角幅との間には相関が認められない。

頭顔部の高さである全頭高は身長と相関が見られる。身長が高ければ全頭高も長い。しかし、その増大量は高身長になるほど少なくなる傾向にある。高身長群 7.5 頭身、平均身長群 7.3 頭身、低身長群 7.1 といった具合に高身長ほど頭身値が高くなる。

III. 脈管系の研究

1. 腹腔動脈の研究

従来から継続して行っている腹大動脈の枝の記録を通して、動脈系の分岐様式の理解のための教育と腹腔動脈の研究を行った。

IV. 神経系の研究

1. 頸神経叢・腕神経叢の研究

解剖学実習で得られた頸神経叢と腕神経叢のスケッチをもとにして、頸神経叢・腕神経叢の構成について解析を行った。

2. 腕神経叢の研究

腕神経叢は多様な形態を示す。その一要因として前枝間の交通枝の存在が挙げられる。成人 70 体 138 肢の腕神経叢を観察し、前枝間の交通枝の状況を調べた。交通枝は 114 肢にみられ、重複する 14 肢があるために 128 例である。交通枝は神経幹、神経束、末梢神経間にみられ、起始部と付着部により分けられる。神経幹から起きる 29 例は第 1 群、神経束から起きる 52 例は第 2 群、正中神経内側根から起きる 41 例は第 3 群、以上に当てはまらない 6 例は第 4 群に分けられた。各群は交通枝の付着部によりさらに分けられた。

V. 電子顕微鏡形態学、組織化学研究

1. クモ膜顆粒の光頭的、電頭的観察を通して脳脊髄液の静脈洞への吸収・流入の機構としての“クモ膜顆粒”という特殊構造の発現とその存在の必然性について明らかにするために、ヒトとミニプタの脳を使用し、検索した。髄液流出路は定常的脈管構造はもたず、限られた、かつ硬い結合組織内の裂隙

流の形をとる開放循環に属する。それらは髄液腔を背景に限られた空間で流出されなくてはならない究極の variable 構造ということができ、しかもその漏出構造が matrix 内の filtration flow の形をとり、その fluctuation に相応する予備的対応の構造としてクモ膜顆粒が形成されたと考えられる結論をだし、科研費報告書にまとめた。

2. ニワトリ脛骨成長軟骨血管侵入部を隣接切片観察法、準超薄連続切片再構築法、電頭酵素組織化学法を用いて観察し、破軟骨細胞の多核化部位(破軟骨細胞形成部位)を同定した。また、この部で形成された破軟骨細胞の血管侵入先端方向への移動メカニズムに血管周囲の adventitial reticular cell が関与することを明らかにし、科研費報告書にまとめた。

3. 視床下部に存在するアストロサイトに関する研究

視床下部には神経系と内分泌系、脳室内と脳実質の連絡作用を持つ独自に分化したアストロサイトが存在し、独特の作用を持つ。これらアストロサイトを特に正中隆起に着目して免疫組織学的考察を行った(平成 9 年米国神経科学会で発表した)。

4. アンチセンス化合物のヘルパー T 細胞に対する抗 HIV 効果の研究

サイトカイン誘導に効果のある AACGTT のオリゴ DNA パリンドロームと細胞レベルで有効な抗 HIV 作用をもつオリゴグアニル酸を結びつけたアンチセンス DNA の急性及び慢性 HIV 罹患ヘルパー T 細胞に対する抗 HIV 効果及び細胞毒性に対する研究を細胞組織学的、分子細胞学的に行った。

VI. 他教室との共同研究

1. 整形外科学講座：距骨下関節の靭帯の形態学的研究のため、系統解剖実習遺体を用い、距骨下関節を観察した。

2. 総合医科学研究センター、実験動物施設：無固定で生体に近い状態での実験動物(ラット)の断層解剖カラーアトラス書の作成を行った。

研究業績

I. 原著論文

1. 神経系の研究

- 1) Kosugi K, Koda M, Yamashita H. Communications between the anterior branches of the brachial plexus. Surg Rad Anat 1997; Abstr book 4th Europ Assoc Clin Anat Cong, 51: 19.
- 2) Kosugi K, Koda M, Yamashita H. Communicating branches among the anterior divisions

of the brachial plexus. Jikeikai Med J 1997; 44: 123-35.

II. 学会発表

- 1) 岩城隆昌, 早川敏之. 無固定処理ラット解剖アトラス作成のための研究. 第44回日本実験動物学会総会. 大宮. 5月.
- 2) 竹内修二. 顔を測る. 第2回日本顔学会大会. 東京. 8月. (第2回顔学会大会プログラム・予稿集1997: 23)
- 3) Kosugi K, Koda M, Yamashita H. Communications between the anterior branches of the brachial plexus. 4th Europ Assoc Clin Anat Cong. Lille Oct. [Abstract book of 4th Europ Assoc Clin Anat Cong, 51]
- 4) Watanabe T, Kato S, Yamashita H. Immunohistochemical localization of astrocyte subtypes in the Hypothalamus of male rats. 27th Annual Meeting, Society for Neuroscience. New Orleans. Oct. [Soc Neurosci Abst 1997; 23-2: 2262.]
- 5) 加藤 征, 山下 廣, 小杉一夫, 早川敏之, 竹内修二, 福島 統 ほか. 解剖学教育のための立体写真の応用. 第114回成医会. 東京. 10月.
- 6) 竹内修二. 過去の標本・現在・そして未来の標本館は? 第2回標本展示に関する懇話会. 大阪. 3月.
- 7) 竹内修二, 國府田稔, 早川敏之, 小杉一夫, 加藤 征, 山下 廣. 加齢に伴う大腿骨髄腔の拡大. 第103回日本解剖学会全国学術集会. 大阪. 3月.

III. 著 書

- 1) 早川敏之, 山下 廣, 岩城隆昌. 実験動物の断面解剖アトラス. 東京: 初版チクサン出版; 1997.
- 2) 竹内修二. 解剖生理学. 東京: 医学芸術社; 1997.

IV. その他

- 1) 山下 廣. クモ膜顆粒の組織学的研究—髄液の吸収と関連して. 平成7~9年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))研究成果報告書. 1998.
- 2) 福島 統. 骨の長さの成長のメカニズム—成長軟骨への血管侵入の機序と破骨細胞形成—. 平成8~9年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))研究成果報告書. 1998.

解剖学講座第2

教授: 石川 博 内分泌細胞の研究, 各種成長因子の研究
助教授: 橋本 尚詞 形態学, 細胞生物学
講師: 権 五徹 下垂体細胞学
講師: 島田 貴 血液学
(兼任)

研究概要

I. マウス胎仔小腸における絨毛の形成と毛細血管網の分布

正常 ICR 系マウス胎仔小腸近位部における絨毛形成過程の形態的变化並びに RITC 標識ゼラチン法を用いて毛細血管網の三次元的分布の変化を解析し, 絨毛形成について検討した。腔栓の確認された日を妊娠0日として, 13日目に上皮組織は次第に楕円形となり, 上皮周囲の間葉組織内に層状に疎な血管叢が形成されていた。14日目には上皮・間葉境界面に大きな凹凸が生じ, 血管叢は比較的太い血管から構成される疎な層とそこから分岐した細い血管で構成される内側の密な層に分かれた。このとき, 基底膜に内腔向きに生じた凸部には血管が入り込んでいた。15日目には太い指状の凸部が顕著になり, 内側の密な血管叢はなくなり, 代わって絨毛内に向かってループ状に走る血管が太い血管層から出ており, 絨毛の先端にまで達していた。15日目以降, 絨毛内のループ状の血管には斜めに結ぶバイパスや太い血管層からループの先端付近にまで至る枝が認められた。12日目から19日目の小腸の横断像を中心部をほぼ一致させて並べると, 凸部先端の上皮・間葉境界面の位置にはほとんど変化がなかった。

以上の結果より, 絨毛は上皮組織が間葉組織内に陥入するさいに取り残された部分より形成されると考えるべきである。このとき, 血管叢は全体として外に向かって押し広げられるが, 内側の血管叢が取り残されて絨毛内に残り, 絨毛が伸張するさいには, 血管ループの脚も伸張して, 絨毛内における位置を保つと考えられる。そのため, 絨毛の先端となる部位においては何らかの血管を固定する仕組みの存在が推察される。

II. 二種の蛍光標識ゼラチンを用いた組織内血行動態の三次元的観察

異なる蛍光波長を持つ色素で標識したゼラチンを用いて動脈系と静脈系の染め分けを試みた。RITC

標識ゼラチンで全身還流し、次いで FITC 標識ゼラチンを注入したマウスの脳及び下顎を試料とし、共焦点レーザー顕微鏡で三次元的に観察した。血管網全体には RITC の蛍光が見られたが、注入した FITC 標識ゼラチンが少なれば動脈系のみならず、多くなるにつれて毛細血管から小静脈に至るまで FITC の蛍光が見られ、RITC と FITC の蛍光の分布によって動脈系と静脈系を区別することができた。小脳の動脈系は小脳回の表面を走行し、分岐した枝が皮質内に進入していた。毛細血管を経た血液は一部は表層の静脈に集まり、残りは髄質の静脈に集合した。大脳では大脳表面を走行している動静脈より枝が分岐し、動脈と静脈が平行に皮質から深部へと走行し、この経路中に動静脈間に豊富な毛細血管網が連絡していた。下顎臼歯部では、基質を除去することなく歯根膜や歯髄、歯肉の血管系を相互の位置関係を保ったままで観察でき、歯髓腔では歯根歯髄を走る動脈に加えて副根管を経て進入する動脈も観察された。これらの動脈が冠部歯髓内で分岐し、密な毛細血管網や毛細血管ループを形成しており、髓室には静脈洞様の太い静脈が見られた。以上のように、本法では動脈系と静脈系を明確な色の違いとして判定が可能であり、それらの三次元的な分布が解析できた。本法を用いることによって、組織内における血管系の役割をより明確に解明できるものと考えられる。

III. GH による hydroxysteroid sulfotransferases, ST2A1 と ST2A2, の調節

ST2A1 mRNA は雌雄共に Sprague-Dawley rats の肝臓に存在するが、その量は雌の方が雄よりも 5 倍も高い。しかし ST2A1 mRNA は GH 欠損ラット (SDR) の肝では証明できない。SDR に雌の分泌パターンで GH を投与すると肝の ST2A1 mRNA は増加する。ST2A2 mRNA は成熟雌ラットと GH 欠損ラット (SDR) の肝に存在する。雄の分泌パターンで SDR に GH を投与すると肝の ST2A2 mRNA 量は著しく減少する。これらの結果は、下垂体 GH が肝臓の ST2A1 と ST2A2 を pretranslational レベルで各々別々に調節していることを示唆するものと思われる。

IV. 酸素電極を用いた新しい癌薬剤感受性試験法の検討

培養細胞に対する種々の化学物質の in vitro 細胞毒性を評価することは、抗癌剤の薬剤感受性試験のみならず、動物実験代替試験や試薬のスクリーニン

グなど幅広い分野において利用されている。具体的な細胞へのダメージの検出方法として MTT 法などいくつかが実用化されているが、改善されるべき点も残されている。また従来抗癌剤の薬剤感受性試験は、1) 酵素活性を指標とする方法、2) アイソトープ取り込みを指標とする方法、3) 二重寒天培地を用いてコロニー形成を指標とする方法、4) ノードマウス移植を指標とする方法、5) マウス腎皮膜下移植を指標とする方法などがあるが、迅速・簡便・正確さが要求される臨床試験法としては十分でない。

多チャンネル溶存酸素電極システムの有用性を、癌薬剤感受性試験など培養細胞の細胞毒性検出方法の立場から検討した。

細胞株：HL-60 (ヒト前骨髄芽球性細胞、通産省工技院融合研より分与)、人癌細胞株 (理研 Ishi's ライブラリーより分与)

多チャンネル溶存酸素電極システム：使い捨て酸素電極、10 チャンネル測定ユニット (以上、ダイキン工業株式会社で試作)、パソコンからなる。細胞浮遊液を静置した状態で各チャンネル溶存酸素濃度の変化をリアルタイムに測定した。その結果、TPA 添加による HL-60 細胞の分化は酸素消費量の減少として、0~72 時間の経時的測定の間各々約 20 分間で容量依存的に捉えることができた。また測定は細胞に対して非侵襲で行われるので、同一サンプルの変化を経時的に追うことが可能であった。各種培養人癌細胞株の薬剤感受性も同様に短時間に判定が可能であった。

このシステムは薬剤による細胞の代謝変化を呼吸量の変化として測定する。今回の検討で、癌細胞についても薬剤感受性の迅速測定が可能ことが確認された。

V. マウス胚形成に及ぼすヒト癌由来細胞株の影響、共培養法を用いて

受精、卵割、胚盤胞、hatching、着床など胚形成に及ぼす種々の成長因子の影響を調べる目的で、まず共培養法を用いて feeder cell が産生する胚形成促進物質に関し基礎的研究をした。Feeder cell として卵巣由来の serous cyst-adenocarcinoma (2 株)、clear cell carcinoma (1 株)、malignant teratoma (1 株)、子宮由来の adenocarcinoma (1 株)、squamous cell carcinoma (2 株)、leiomyosarcoma (2 株)、choriocarcinoma (1 株)、malignant mesothelioma (1 株) を用い、それらが産生する胚形成促進物質の有無を検討した。その結果、子宮頸

部由来の squamous cell carcinoma (SKG-II) 株が最も胚の形成(発育)を促進することが判明した。現在, SKG-II 株より無血清培養液中で増殖する SKG-II SF 株を樹立し, 株細胞が産生する成長因子の分離, 精製を行っている。

VI. European ferret, *Mustela putorius furo*, 下垂体 mammotrope のヘテロジェナイティについて

Superimposition 法を用いて european ferret の下垂体を観察した結果 mammotrope には I 型, II 型, III 型が存在することが判明した。これらは分化成熟程度の違いあるいは合成・分泌機能の違いを示すものと思われる。また GH とプロラクチンを同時に含有する somato-mammotrope も存在した。これは Progenitor GH cell から mammotrope への分化の移行期のものであるかあるいは GH cell と mammotrope との間の機能的な中間細胞であろうと推定された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mohanty B*, Tachibana T, Nogami H, Ishikawa H, Naik DR* (*Utkal Univ). Mammotrope heterogeneity in the pituitary gland of european ferret, *mustela putorius furo*: an immunoelectron microscopic study. *J Biosci* 1997; 22: 497-504.
- 2) Ueda R*, Shimada M*, Hahimoto H, Ishikawa H, Yamazoe Y* (*Tohoku Univ). Distinct regulation of two hydroxysteroid sulfotransferases, ST2A1 and ST2A2, by growth hormone: a unique type of growth hormone regulation in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1117-21.
- 3) Soma M (Ibaraki-ken Health Service Assoc), Ishiwata I*, Ishiwata C* (*Ishiwata Obst & Gyne Hosp), Nakaguchi T**, Ono I** (**Mutual Aid Assoc, Suifu Hosp), Kiguchi K (St. Marianna Univ) *et al.* Tissue Reconstruction of gynecologic tumor cells in the rotation culture system. *Hum Cell* 1997; 10: 175-82.
- 4) Ishiwata I¹, Kiguchi K (St. Marianna Univ), Ishiwata C¹ (¹Ishiwata Obs & Gyne Hosp), Soma M (Ibaraki-ken Health Service Assoc), Nakaguchi T³, Ono I³ (³Mutual Aid Assoc, Suifu Hosp), *et al.* Histogenesis of Hollow cell ball structure of ovarian and endometrial adenocarcinoma Cells In Vivo and In Vitro. *Hum Cell* 1997; 10: 209-16.
- 5) Hashimoto H, Kusakabe M (Riken), Ishikawa H. Simultaneous observation of capillary nets and tenascin in intestinal villi. *Anat Rec* 1998; 250: 488-92.
- 6) Hashimoto H, Ishikawa H, Kusakabe M (Riken). Three-dimensional investigation of vascular nets by fluorochrome-labelled angiography. *Microvasc Res* 1998; 55: 179-83.
- 7) Hashimoto H, Ishikawa H, Kusakabe M (Riken). Three-dimensional analysis of the developing pituitary gland in the mouse. *Dev Dyn* 1998; 212: 157-66.
- 8) Hinoshita F (Hiratsuka Kyosai Hosp), Hashimoto H, Ogura Y*, Hara S*, Yamada A* (*Toranomon Hosp), Marumo F (Tokyo Med & Dent Univ), Ueno Y (Science Univ Tokyo). Long-term observation of IgA nephropathy-like changes in C3H/HeN mice given a regular oral diet and a diet containing nivalenol. *Nephrology* 1997; 3 (Suppl): A4-5.
- 9) Ishiwata I*, Tokieda Y*, Ishiwata C*, Okane N*, Iguchi M* (*Ishiwata Obst & Gyne Hosp), Sato K (Nihon Univ), *et al.* Effects of Feeder cells (human cancer cell lines) on the development of mouse embryos by co-culture. *Hum Cell* 1997; 10: 237-46.
- 10) Naik DR*, Das S*, Mohanty KC*, Patanaik L*, Samantary H* (*Utkal Univ), Ishikawa H. Immunohistochemistry of ecopically transplanted pituitary in nonmammalian vertebrates. XIII Int Congr Comp Endocrinol 1997; 767-70.
- 11) Mohanty KC (Rabenshaw Coll), Naik DR (Utkal Univ), Ishikawa H. Effects of experimental treatments on the adenohipophysial cells of the rat snake. XIII Int Congr of Comp Endocrinol 1997; 785-8.

III. 学会発表

- 1) 新井潤一郎*, 河野 緑*(*ダイキン工業(株)), 保科定頼, 石渡 勇(石渡産婦人科病院), 石川 博. 酸素電極を用いた新しい癌薬剤感受性試験法の検討. 第15回日本ヒト細胞学会. 大阪. 9月. [Hum Cell 1997; 10: 75]
- 2) 石渡 勇*, 石渡千恵子*, 関根夏美*, 井口めぐみ*, 時枝由布子* (*石渡産婦人科病院), 相馬雅之(茨城県総合健診協会) ほか. 胚細胞由来細胞株の細胞生物学的性状. 第15回日本ヒト細胞学会. 大阪. 9月. [Hum Cell 1997; 10: 82]
- 3) 石渡 勇*, 吉川裕之(東大), 石渡千恵子*, 関根夏美*, 井口めぐみ*, 時枝由布子* ほか. 子宮頸部扁平上

皮膚癌細胞株と HPV. 第 15 回日本ヒト細胞学会. 大阪. 9 月. [Hum Cell 1997; 10: 83]

- 4) 井口めぐみ*, 石渡 勇*, 石渡千恵子*, 関根夏美*, 時枝由布子* (*石渡産婦人科病院), 相馬雅之 (茨城県総合健診協会) ほか. 妊娠性絨毛癌細胞株の樹立と細胞生物学的性状. 第 15 回日本ヒト細胞学会. 大阪. 9 月. [Hum Cell 1997; 10: 111]
- 5) 石渡 勇*, 時枝由布子*, 石渡千恵子*, 関根夏美*, 井口めぐみ* (*石渡産婦人科病院), 石川 博. (シンポジウム) マウス初期胚の癌細胞との共培養および培養上清との培養. 第 15 回日本ヒト細胞学会. 大阪. 9 月. [Hum Cell 1997; 10: 27-28]
- 6) 楠畑 雅*, 野呂瀬圭子*, 橋本尚詞, 小林身哉 (名古屋大), 日下部守昭 (理研), 小山洋一, 入江伸吉* (*ニッピ 株). 「慢性皮膚炎における細胞外マトリックスの機能 [1] 血管系分布の変化」. 第 29 回日本結合組織学会学術大会. 弘前. 6 月.
- 7) Norose K*, Hashimoto H, Kusubata M*, Kobayashi M (Nagoya Univ), Kusakabe M (Riken), Irie S*, Koyama Y* (*Nippi Co). Alteration of the distribution of blood vessels in mouse ear under chronic contact dermatitis induced by repeated application of 2,4-dinitrofluorobenzene. 58th Annual Meeting of the Society for Investigating Dermatology. Washington DC. 5 月.
- 8) Hashimoto H, Ishikawa H, Kusakabe M (Riken). Three-dimensional distribution of capillary nets in fetal mouse pituitary glands. The Endocrine Society 79th Annual Meeting. Minneapolis. 6 月.
- 9) 立花利公, 福島 統. 脱水操作による酵素蛋白質の移動. 日本電子顕微鏡学会第 53 回学術講演会. 尼崎. 9 月.
- 10) Tachibana T, Hervert DC (Univ of Texas HSC, San Antonio), Ishikawa H. The effect of growth hormone on the other hormone-producing cells in the anterior pituitary gland of the male spontaneous dwarf rat. The Endocrine Society 79th Annual Meeting. Minneapolis. June.
- 11) 江連雅孝*, 稲田全規*, 佐藤 聡*, 河村 博*, 石川 博, 鴨井久一* (*日歯). アムロジピンのヒト歯肉線維芽細胞に与える影響. 第 40 回日本歯周病学会春季学術大会. 郡山市. 4 月. [日本歯周病学会誌 1997; 39 春季特別号: 18]
- 12) 石川真由美*, 勝又規行*, 長谷川行洋 (都立清瀬小児病院), 立花利公, 石川 博, 田中敏章* (*国立小児病院医療研究センター). GH 欠損矮小ラットにおける 20 KDa, 22 KDa ヒト成長ホルモンの成長促進作用. 第 70 回日本内分泌学会. 6 月. 東京. [日内分泌会

誌 1997; 73: 292]

V. その他

- 1) 石川 博. 新しい血管新生因子の精製・同定と抗血清による癌治療法の開発. 課題番号 08670825. 平成 8 年度～平成 9 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C)) (2) 研究成果報告書.

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

I 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。収縮時にはこのエネルギー入出力は釣り合っている。しかし、速い短縮時には、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。熱測定は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ため、結果が収縮系タンパク質本来の性質かどうかを、確定することができていない。筋原線維は細胞に付随する反応による熱産生がなく、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、もし筋原線維を試料とした熱測定ができれば速い短縮時のエネルギーバランスの崩れが収縮系タンパク質本来の性質かどうかをより細かく議論できる。そこでここ数年、短縮中の筋原線維が産生する熱量測定のため従来のストップフロー装置の改良を試み、測定が可能となった。全筋標本で観察された速い短縮中の過剰な熱産生が筋原線維標本でも観察されたが、この結果が収縮系本来の性質か、あるいはサルコメア構造の変化に伴う現象かが結論できない。そこで、現在サルコメア構造の短縮による熱の出入りを測定する事を試みている。

II 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基本構成要素は、生体組織ごとに特徴的な構築に組み立てられている。この構造構築の意義を生体機能分子と水との相互作用の観点から核磁気共鳴法を使って抽出することを目的とした。

角膜と骨格筋の両組織は同等程度の間隔で列ぶ液晶様のタンパクフィラメント格子からなる。このよく似た両組織が、格子内の水プロトン性状については好対照をなした。角膜は組織の膨潤や圧縮による含水量変化に関わらず安定した水構造を示したが、骨格筋では収縮活性を失った硬直筋では水が強く構造化されているのに、収縮準備状態にあるとも言える弛緩筋では構造による束縛が比較的弱かった。角膜は強靱な透光性隔壁としての静的機能を担うか

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。骨格筋は収縮という動的機能を実現するためには筋フィラメント間の水分子にも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液晶様格子配列を維持する必要もある。

そこで次の仮説を立てた。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、細胞内の水構造を調節しており、構造化した水の特徴を積極的に利用している。疎水性相互作用がこれらの組織のフィラメント間隔を十分に越える距離に及び得るとい最近の測定の結果や腫瘍組織と正常組織の水性状の相違が本仮説を支持する。生体組織が細胞内水構造を制御するメカニズムを生体機能との相関から検討する必要がある。(本研究は学内共同研究の一環として行われた。)

III 骨格筋線維の長周期張力振動のメカニズム

生体から摘出した骨格筋の張力は、しばしば自励振動を起こすことが知られているが、そのメカニズムの詳細はわかっていない。我々は、無Ca、高ADP環境で、骨格筋スキンドファイバーが非常に長い周期(一分から数分)の振動を起こすことを見いだした。この振動は、細く、よく筋節構造の保たれた筋線維でのみ見られ、一度強い収縮をおこした後はこの振動は観察されることはなかった。生体組織内で振動の起こるメカニズムとしては、まず第一に、反応系に時間遅れが存在する場合がある。しかし、骨格筋の収縮に関わる反応の時間遅れとして考えられるのは一秒以下の短い時間で、このような時間遅れでは分のオーダーをもつ周期の振動を起こすことは考えられない。

あるいは、骨格筋線維が数百 μm の直径を持つため拡散にかかる時間が時間遅れとなる可能性もある。しかし、この程度の径の線維では、細胞外溶液が線維内部まで拡散するのにかかる時間は数秒である。やはりこれでも長い周期の振動は説明できない。

我々は、長い周期の振動の考え得るメカニズムとして、筋収縮の律速反応にpositive feedback経路を組み込んだモデルを構築した。律速反応の正方向の流速は、解離と結合のそれぞれのアクトミオシン濃度に加えて Δt 時間前の流速そのものに依存すると仮定すると長い振動周期が再現された。この仮定は、近年注目されている、カルシウム以外の活性化因子(収縮性クロスブリッジ)が収縮反応において本質的に重要であるという考えと合致する。

IV 脊椎動物平滑筋スキンド標本の ^{31}P NMR

脊椎動物平滑筋の高エネルギー燐化合物代謝を、細胞の構造や機能がよく制御された系で定量的に検討するのは難しい。我々は、人工細胞内液中に1/100量のモルモット盲腸紐スキンド標本を浸したサンプルの ^{31}P NMRスペクトル変化から、人工細胞内液中の燐化合物量の経時的変動を調べることによって、平滑筋細胞に存在するATPase活性を生理的かつ一定の実験環境下で測定することを試みた。弛緩条件下における β エスシン処理スキンド盲腸紐標本のATP分解速度は骨格筋スキンドファイバーのそれに匹敵した。しかし、骨格筋標本とは異なり、平滑筋標本の弛緩時におけるATP分解はかなりの部分が細胞外に存在するectoATPaseによることが示唆された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Horiuti K (Oita Med Univ), Yagi N (Tohoku Univ), Takemori S. Mechanical study of rat soleus muscle using caged ATP and X-ray diffraction: high ADP affinity of slow cross-bridges. J Physiol 1997; 502: 433-47.

III. 学会報告

- 1) Watanabe M. Dependency of cell permeability on force inhibiting effect of Okadaic acid on smooth muscles. The 33rd International Congress of Physiological Sciences. St Petersburg. Jun 30-Jul 5.
- 2) Ohno T. The measurement of heat production of rapidly shortening myofibrils. Biophysical Society 42nd Annual Meeting. Kansas City, MO. Feb. [Biophys J 1998; 74: A266]
- 3) Yamaguchi M, Takemori S. Activating efficiency of calcium and crossbridges measured by Pi-analog release from skinned fibers of skeletal muscle. Biophysical Society 42nd Annual Meeting. Kansas City, MO. Feb. [Biophys J 1998; 74: A266]
- 4) Takemori S, Yamaguchi M, Toshima S, Ohno K, Hiramatsu M, Umazume Y. Correlation between physiological functions and water structure in skinned skeletal muscle and corneas. Biophysical Society 42nd Annual Meeting. Kansas City, MO. Feb. [Biophys J 1998; 74: A365]

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	筋の興奮収縮連関, 細胞内 Mg^{2+} の調節機構
講師: 田中 悦子	心筋の興奮収縮連関, 循環器の自律神経制御

研究概要

I. 心筋の興奮収縮連関に関する研究

- 1) 温血動物心室筋の Ca^{2+} トランジェントに関する研究

心筋の Ca^{2+} トランジェントの下降相は Ca^{2+} に対するトロポニンCの親和性と Ca^{2+} 除去機構により影響される。また、 Ca^{2+} トランジェントの下降相は発生張力に依存して変化することが報告されているが、 Ca^{2+} 除去機構がどのように関与しているのか明らかでない。そこで、筋小胞体の Ca^{2+} 取り込み能を亢進させるため、フェレットをサイロキシン処理し甲状腺機能亢進状態を作り、その心室筋を用いて、 Ca^{2+} トランジェント下降相の張力依存性変化に対する筋小胞体機能の影響を調べた。筋小胞体の Ca^{2+} 取り込みが亢進すると Ca^{2+} トランジェント下降相の張力依存性が減弱した。

フィードバック回路により筋の張力を静止張力レベルに固定したときの短縮率と、 Ca^{2+} トランジェントの下降相との関係を調べた。細胞外液 Ca^{2+} 濃度や筋長を変えて短縮の程度を変化させた。その結果、 Ca^{2+} トランジェント下降相の減衰時間は短縮の大きさに依存して延長することがわかった。これは発生張力が小さいときには発生張力が大きいときよりも Ca^{2+} トランジェントの下降相が延長するというこれまで我々が報告してきた結果を支持する。

- 2) 糖尿病ラット心室筋の細胞内 Ca^{2+} 動態と収縮特性に関する研究

ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットの右室乳頭筋を用いて糖尿病心筋の Ca^{2+} 動態と収縮特性を調べた。糖尿病心筋では Ca^{2+} トランジェントと収縮の時間経過が遅延した。しかし、生筋の強縮やスキンド標本のpCa-張力関係は非糖尿病心筋と同様であった。また、異なる筋長で測定した糖尿病心筋スキンド標本のpCa-張力関係は非糖尿病心筋のそれと同様であった。糖尿病心筋のクロスブリッジ回転速度は低下していた。これらの結果は、糖尿病心筋の収縮が遅いのは、クロスブリッジの回転速度

が遅延していることと、筋小胞体の Ca^{2+} 取り込み速度の低下によることを示唆している。また、定常状態では糖尿病心筋の収縮蛋白系は Ca^{2+} と反応して十分に力を発揮できるものと考えられた。

3) 単一心筋細胞を用いた収縮蛋白系の Ca^{2+} 応答性の評価に関する研究

酵素処理により得られた単一心筋細胞に Ca^{2+} 指示薬 fura-2 を導入して頻回刺激を与えて強縮を誘起し、細胞内 Ca^{2+} 濃度と短縮を同時に記録した。強縮中の細胞内 Ca^{2+} 濃度を横軸に、短縮を縦軸にとり (Ca-L trajectory) 収縮蛋白系の Ca^{2+} 応答性を評価した。Ca-L trajectory は細胞外 Ca^{2+} 濃度を増加させても変化しなかったが、イソプロテノールにより右方に移動した。また、 Ca^{2+} 感受性増強薬の EMD57033 は Ca-L trajectory を左方に移動させた。これらの結果は、多細胞標本で得られた結果とよく一致した。単一心筋細胞の Ca-L trajectory を用いて、収縮蛋白系の Ca^{2+} 応答性を評価できることが考えられた。

4) 心筋における発生張力の筋長依存性に関する因子の研究

ラットの右心室内柱のトリトン処理スキンド標本を用いて、筋長に依存した発生張力の変化と、それに関与している因子について調べた。筋を伸長すると pCa-張力関係は左方に移動した。プロテインキナーゼ A により収縮蛋白系を燐酸化すると pCa-張力関係は右方に移動した。また、筋長により生じる pCa-張力関係の移動度が減弱した。これらの結果は、トロポニン I が燐酸化されると、トロポニン I によるクロスブリッジの抑制的効果が増強される可能性を示唆している。

5) 心筋の pCa-張力関係に対する MgADP の作用に関する研究

MgADP は Ca^{2+} とは異なるメカニズムでクロスブリッジの形成を促進させることが知られている。MgADP は pCa-張力関係を左方に移動させ、筋長が短いときの方が移動度は大きかった。その結果、MgADP 存在下では pCa-張力関係の筋長依存性が減弱した。これらの結果は、筋長が短いときの方がアクチンと結合していないミオシンが多く存在するため、MgADP の効果がより顕著に現れたものと考えられた。

6) スキンド標本に Ca^{2+} 指示薬を応用して筋小胞体からの Ca^{2+} 放出を測定する方法の確立

フェレットの右室から乳頭筋を摘出して弛緩液中で一辺が $200\ \mu\text{m}$ 、長さ約 $2\ \text{mm}$ の四角柱の標本を作った。この標本をサポニン含有弛緩液中で処理し

て、筋小胞体温存スキンド標本を作成した。この標本をガラス毛細管内に固定して、これを倒立顕微鏡上に固定した。この標本の筋小胞体に ATP 存在下で Ca^{2+} を取り込ませた後、 $50\ \text{mM}$ カフェインを用いて筋小胞体中のすべての Ca^{2+} を放出させこの Ca^{2+} を Ca^{2+} 感受性蛍光色素 fluo-3 で Ca^{2+} を測定した。このような方法を用いて、筋小胞体の Ca^{2+} 取り込み能や、 Ca^{2+} 放出機構を調べることができると今後の研究に応用する。

II. 細胞膜の Mg^{2+} 輸送に関する研究

Na^+ と交換に Mg^{2+} をくみ出す細胞膜の輸送機構 ($\text{Na}^+-\text{Mg}^{2+}$ exchange) と $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchange との関連を調べる目的で、培養株化細胞に $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger を過発現させた系を用いて実験を行った。Fibroblast 由来の CCL-39 細胞を Ca^{2+} ionophore で処理すると、細胞膜を通る Ca^{2+} 流入により細胞質 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) は著明に上昇する。しかし、 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger を発現させた細胞では細胞質 Ca^{2+} 濃度上昇が有意に抑制され、この抑制は細胞外 Na^+ を除去すると見られなくなるので、細胞内から細胞外への $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger による Ca^{2+} くみ出しが亢進していると考えられた。一方、細胞外高 Mg^{2+} 濃度 ($10\ \text{mM}$) により Mg^{2+} 流入を増加させると細胞質 Mg^{2+} 濃度は上昇するが、上昇の程度は $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger 発現細胞で有意に小さかった。細胞外無 Na^+ 条件下では $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger 発現細胞でも非発現細胞と同程度の細胞質 Mg^{2+} 濃度上昇が観察された。これらの結果は、 Mg^{2+} が $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger によりくみ出され得ることを示唆している。(本研究に用いた細胞は、国立循環器病センター研究所、分子生理、重川宗一先生のグループにより提供された。)

III. 体力医学に関する研究

1) 発育・発達から見た立位の安定性に関する研究

幼稚園 4 歳児と短期大学生を対象に、開眼ならびに遮眼時の安静立位における重心動揺を測定し、その両者の差異から発達の度合いを検討した。その結果、重心動揺の波形分析から、前後動揺の指数スペクトルの傾きに幼児と短大生とで差が見られた。この結果は、前後方向の姿勢調節に幼児と成人とに差があること、指数スペクトルが発育・発達の指標として有効であることを示唆している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tanaka E, Kurihara S. Contribution of mitochondria to the removal of intracellular Ca^{2+} induced by caffeine and rapid cooling at low temperatures in ferret ventricular muscles. *Jpn J Physiol* 1997; 47: 251-62.
- 2) Tanaka E. Ca^{2+} release induced by rapid cooling and caffeine in ferret ventricular muscles. *Jpn J Physiol* 1997; 47: 263-72.
- 3) Tanaka E, Kawai M, Kurihara S, Hotta Y, Sozi T. Effects of ruthenium red on the cellular functions and ultrastructure in intact ferret ventricular muscles. *Jpn J Physiol* 1997; 47: 273-81.
- 4) Tashiro M, Konishi M. Na^+ gradient-dependent Mg^{2+} transport in smooth muscle cells of guinea pig tenia cecum. *Biophys J* 1997; 73: 3371-84.
- 5) Tashiro M, Konishi M. Basal intracellular free Mg^{2+} concentration in smooth muscle cells of guinea pig tenia cecum: intracellular calibration of the fluorescent indicator fura-2. *Biophys J* 1997; 73: 3358-70.
- 6) Komukai K, Kurihara S. Length dependence of Ca^{2+} -tension relationship in aequorin-injected ferret papillary muscles. *Am J Physiol* 1997; 273: H1068-74.

III. 学会発表

- 1) 石川哲也, 栗原 敏. 甲状腺機能亢進症フェレット心室筋における細胞内 Ca^{2+} トランジェント下降相の張力依存性変化. 第1回日本適応医学学会学術集会. 大阪. 5月. [*J Adaptation Med* 1997; 1(1): 46]
- 2) 石川哲也, 梶原秀俊, 栗原 敏. 糖尿病ラット心室筋の短縮と Ca^{2+} トランジェント. 第20回心筋代謝研究会. 東京. 10月. [*慈恵医大誌* 1997; 112: 620]
- 3) 石川哲也, 梶原秀俊, 栗原 敏. 糖尿病ラット心室筋の短縮と Ca^{2+} トランジェント. 第114回成医会総会. 東京. 10月.
- 4) 福田紀男, 藤田英明*, 石渡信一*(*早大). 心臓スキンド標本の張力振動に及ぼす pH の影響. 第35回日本生物物理学会. 京都. 10月. [*生物物理* 1997; 37(suppl 2): 207]
- 5) 畑島峰子*, 清水寿一郎*, 毛利 聡*, 實金 健*, 荒木淳一*, 菅 弘之*(*岡山大), 石川哲也, 小武海公明, 栗原 敏. Hybrid logistic 関数によるフェレット右室乳頭筋の張力時間曲線の数式化の試み. 第49回日本生理学会中国四国地方会. 岡山. 11月. [*日生理誌* 1998;

60(1): 127]

- 6) 大貫芳樹*, 石川哲也, 梶原秀俊, 三枝木泰丈*(*鶴見大), 栗原 敏. 糖尿病ラット心室筋におけるアクチン滑り速度とクロスブリッジ動力学特性. 筋収縮・細胞運動研究会. 東京. 12月.
- 7) 石川哲也, 梶原秀俊, 栗原 敏. 糖尿病ラット心室筋の等尺性及び等張性収縮時の細胞内 Ca 動態. 第8回日本病態生理学会総会. 東京. 1月. [*Jpn J Pathophysiol* 1998; P 45]
- 8) 三枝木泰丈(鶴見大), 石川哲也, 栗原 敏. In vitro motility assay による糖尿病ラット心筋動力学特性の解析. 第8回日本病態生理学会総会. 東京. 1月. [*Jpn J Pathophysiol* 1998; P 46]
- 9) 田中悦子, 栗原 敏. 皮膚の温度刺激による心臓・血管交感神経機能の賦活. 第8回日本病態生理学会総会. 東京. 1月. [*Jpn J Pathophysiol* 1998; P 63]
- 10) 石川哲也, 梶原秀俊, 栗原 敏. 温血動物心室筋の Ca^{2+} トランジェント下降相に関与する因子. 筋生理の集い. 東京. 2月.
- 11) Hongo K, Kusakari Y, Konishi M, Mochizuki S. A method to estimate myofibrillar responsiveness to Ca^{2+} in isolated rat ventricular myocytes. 42nd Annual Meeting of the Biophysical Society. Kansas City. Feb. [*Biophys J* 1998; 74: A351]
- 12) 石川哲也, 栗原 敏. 糖尿病ラット心室筋の細胞内 Ca^{2+} 動態と収縮. 第2回日本適応医学学会. 東京. 2月. [*J Adaptation Med* 1998; 2(1): 67]
- 13) 本郷賢一, 望月正武, 草刈洋一郎, 栗原 敏. 単一心室筋細胞レベルでの収縮蛋白系 Ca 感受性の新しい評価法. 第62回日本循環器学会学術集会. 東京. 3月.
- 14) 福田紀男, 栗原 敏, 石渡信一(早大). 心筋収縮系の自発的振動現象に及ぼす pH の影響. 第75回日本生理学会大会. 金沢. 3月.
- 15) 小西真人, 田代倫子, 栗原 敏. 細胞内外の Na^+ 濃度に依存した Mg^{2+} 輸送機構. 第75回日本生理学会大会. 金沢. 3月.
- 16) 石川哲也, 梶原秀俊, 栗原 敏. フェレット心室筋の Ca トランジェント下降相の張力依存性変化に対する筋小胞体の関与. 第75回日本生理学会大会. 金沢. 3月.
- 17) 田中悦子, 白井永男, 栗原 敏. 皮膚の温度刺激による心臓・血管交感神経機能の賦活. 第75回日本生理学会大会. 金沢. 3月.
- 18) 草刈洋一郎, 本郷賢一, 小西真人, 栗原 敏, 望月正武. ラット単一心室筋細胞における強縮時の細胞内 Ca -収縮関係. 第75回日本生理学会大会. 金沢. 3月.
- 19) 梶原秀俊, 福田紀男, 石川哲也, 栗原 敏. 心筋の pCa -張力関係に対する筋長効果と収縮蛋白系のリン

IV. 著 書

- 1) 栗原 敏. 血液, 呼吸, 心臓. 杉 晴夫編. 人体機能生理学改訂第3版. 東京: 南江堂; 1997. p. 299-328, 329-352, 353-390.
- 2) 栗原 敏. 神経・筋の機能に及ぼす運動の影響. 中野昭一編. 図説・運動・スポーツの功と罪. 東京: 医歯薬出版; 1997. p. 62-83.

V. その他

- 1) 田中悦子, 臼井永男, 栗原 敏. 環境温度変化による心臓自律神経機能変化の経時的定量化. デサントスポーツ科学 1997; 18: 160-6.
- 2) 栗原 敏, 梶原秀俊. 心筋細胞内カルシウム動態と強心薬. Clinical Calcium 1997; 7(11): 12-7.
- 3) 石川哲也, 梶原秀俊, 栗原 敏. 心筋細胞内 Ca^{2+} 動態と強心薬. Lisa 1997; 4: 1028-40.

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: 横山 志郎	がんの生化学, 病態生化学
講師: 小林 孝彰	生物学

研究概要

I. がんの生化学

1. 多剤耐性がん細胞に対する剤型変換薬剤の効果増強機構

蛋白質を結合させたアドリアマイシン (DXR) の細胞内分解産物が P-糖蛋白 (Pgp) の汲出し機構を回避して多剤耐性 (MDR) 細胞に殺細胞効果を発揮することから発展して, 各種ペプチドと DXR の複合体の候補の中から tripeptide であるグルタチオン (GSH) を結合させた DXR (GSH-DXR) が極めて強い MDR 細胞への殺細胞効果を示し, その効果発現には glutathione S-transferase 活性の阻害が関与するとの事実を得た。しかしこれのみでは GSH-DXR の強い殺細胞効果発現に至る機構の説明には不十分であり, しかも細胞内薬剤分布の高い mitochondria に対する薬剤の効果を検討したが Complex II, Complex II-III, Complex I-III-IV, 等の呼吸鎖に対する抑制効果, ATP の産生阻害効果等は共に有意ではあるが軽度であり, Mn-superoxide dismutase への影響もなかった。そこで DXR のもう一つの標的である topoisomerase II の活性への影響をみると, GSH-DXR は DXR に比較し IC_{50} で 30 倍以上強い活性の阻害を示し, 同時に薬剤処理細胞は典型的な apoptosis を示した。GSH-DXR による apoptosis は interleukin 1β -converting enzyme (ICE)-like protease の CPP32 の活性化により誘発され, また CPP32 阻害剤の tetrapeptide, Ac-DEVD-CHO, の共存で抑制されるが, ICE inhibitor では apoptosis を抑制出来なかった。GSH-DXR による CPP32 の活性化には最短でも 1~3h の GSH-DXR 処理が必要であり, この間の CPP32 活性化の mechanism(s) とこれに関係する諸因子を検討中である。

2. シスプラチン (CDDP) 耐性遺伝子の解析

CDDP 耐性ヒト卵巣がん細胞株から新規 CDDP 耐性関連遺伝子を cloning した。本 cDNA の transfectant は CDDP に対して約 10 倍強い耐性を発揮

し、抗 FAS 抗体 (IgM) により誘導される apoptosis も強く抑制した。また、cDNA から recombinant 蛋白質の発現を試み、yeast 発現系で成功したので抗体作製などその機能の解析に着手した。

3. 細胞の分化、がん化に伴うユビキチンの変動
蛋白質分解シグナルとしてのマルチユビキチン鎖とそれを補充する遊離型ユビキチンの動向をみた。

1) K562 細胞の分化に伴い、細胞分化で標的蛋白質の種類が大きく変わるため、細胞内難溶性蛋白質に結合するマルチユビキチン鎖の生成速度が減り、細胞質水溶性蛋白質に結合する同鎖の生成速度が増加した。

2) 3'-Me-DBA 誘発ラット肝がんの発がん過程で肝組織内ユビキチン解析すると、両型とも発がんが増加した。ただし、マルチユビキチン鎖型は薬物投与の非がん部組織でも増えたため、ストレス応答の可能性もある。また、イムノプロットの結果から、発がんで顕著に増えるユビキチンは、分解シグナルとしての機能が弱い短鎖型 (3-9 kDa) と思われた。

4. がん細胞の特性と蛋白質分解

MDR 細胞で発現している原因蛋白質 Pgp の分解をモジュレートすることで、耐性を回避することを目的に Pgp の分解を多方面から解析している。本機構が解明されると従来とは異なる側面からの耐性克服の可能性を模索できる。同様に、がん細胞で旺盛なエンドサイトーシスに関連する蛋白質群の特異的分解とその阻害を増殖機能抑制という面で検討している。その一環として当講座では yeast 細胞膜蛋白質の α 因子受容体 (遺伝子は STE2) が α 因子結合によりリン酸化、ついでユビキチン化依存性にエンドサイトーシスされて、液泡 (動物細胞のリソソームに相当) で分解されるということが知られているので単離した E3 (p53 のユビキチン化に関与する Angelman 症候群の原因遺伝子のホモログ) が α 因子受容体のユビキチン化に関与するかどうかの決定を目的として、本年度は、9 種のマーカーの入った宿主主を 5 株作成した。STE2 を含む発現プラスミドを構築中である。

II. 脳、神経系の生化学

1. *In vitro* 虚血モデルの作製

無 O₂ 培養下の PC12h 細胞の分化誘導とユビキチン化蛋白質の変動を見ると、スナネズミ、ラット一過性脳虚血モデルに類似した変動を得たが、解決すべき相違点もありさらに追加実験中である。

2. 脳虚血と脳脊髄液内ユビキチンの臨床データをとった

一過性心拍呼吸停止から蘇生した多くの患者の脳脊髄液ユビキチンを定量し、遊離型ユビキチンの濃度が高値を示すほど、その後の神経学的予後が不良であることを見だし、その根底にある mechanism を検索中である。

3. 筋萎縮性側索硬化症とサブスタンス P (SP) との関係

軸索切断により低下したニワトリ胚培養脊髄運動神経の生存率は、SP 源である後根神経節を除くと回復したが、SP は回復を阻止した。L-703606 (SP アンタゴニスト) あるいはカルバマゼピン (鎮痛剤) も軸索を切断した運動神経の生存に有効であったが、軸索付きの運動神経の生存に対してはむしろ有害であった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Asakura T, Takahashi N, Takada K, Inoue T, Ohkawa K. Drug conjugate of doxorubicin with glutathione is a potent reverser of multidrug resistance in rat hepatoma cells. *Anticancer Drugs* 1997; 8: 199-203.
- 2) Noga M, Hayashi T, Tanaka J (Daiichi Pharmaceutical Co Ltd). Gene expressions of ubiquitin and hsp70 following focal ischaemia in rat brain. *Neuro Rep* 1997; 8: 1239-41.
- 3) Takada K, Nasu H*, Hibi N*, Tsukada Y* (*SRL), Shibasaki T, Fujise K, *et al.* Serum concentrations of free ubiquitin and multiubiquitin chains. *Clin Chem* 1997; 43: 1188-95.
- 4) Joh K, Kanetsuna Y, Takada K, Ohkawa K. A monoclonal antibody CF703 raised against human fetal lung recognized a novel onco-fetal mucin. *Int J Oncol* 1997; 11: 781-8.
- 5) Asakura T, Ohkawa K, Takahashi N, Takada K, Inoue T, Yokoyama S. Glutathione-doxorubicin conjugate expresses potent cytotoxicity by suppression of glutathione S-transferase activity: comparison between doxorubicin-sensitive and -resistant rat hepatoma cells. *Br J Cancer* 1997; 76: 1333-7.
- 6) 栗村正之*, 白井日出雄*, 高田耕司, 間中英夫*, 加藤丈夫* (*山形大). ヒト全脳虚血における髄液ユビキチンの上昇について—虚血性脳症の神経学的予後推定のために—. *臨床神経学* 1997; 37: 963-8.

II. 学会発表

- 1) 富士川善直*, 風間浩美*, 四宮範明*, 青木継稔* (*東邦大), 小林孝彰. Sjogren-Larsson 症侯群の兄弟例. 第 39 回日本小児神経学会総会. 名古屋. 6 月. [脳と発達 1997; 29: S273]
- 2) 高田耕司, 桜井多恵, 柴山浩彦(阪大), 横沢英良(北大), 大川 清. 株化白血病細胞におけるマルチユビキチン鎖生成の解析. 第 70 回日本生化学会大会. 金沢. 9 月. [生化学 1997; 69: 690]
- 3) 朝倉 正, 高橋直人, 大川 清. グルタチオン結合ドキシソルピシンの抗腫瘍効果発現機構—グルタチオン S-トランスフェラーゼ, トポイソメラーゼ II 活性への影響—. 第 70 回日本生化学会大会. 金沢. 9 月. [生化学 1997; 69: 645]
- 4) 大川 清. AFP 応用研究の展開. 第 17 回腫瘍マーカー研究会. 京都. 9 月.
- 5) 武隈吉房, 高田耕司, 大川 清, 塚田 裕 (SRL), 横沢英良(北大), 田中照二. 3'-Me-DAB 誘発ラット肝癌における 2 種類のユビキチンの定量的解析. 第 56 回日本癌学会総会. 京都. 9 月. [日本癌学会総会記事 1997; 395]
- 6) 西巻英治, 田中照二, 大川 清. 胃癌におけるアスパラギン (アスパラギン酸) β -水酸化酵素の免疫組織学的検討. 第 56 回日本癌学会総会. 京都. 9 月. [日本癌学会総会記事 1997; 155]
- 7) 朝倉 正, 高橋直人, 大川 清. グルタチオン結合ドキシソルピシンの抗腫瘍効果発現機構の検索. 第 56 回日本癌学会総会. 京都. 9 月. [日本癌学会総会記事 1997; 638]
- 8) 石橋由朗, 柏木秀幸, 高山澄夫, 守屋裕介, 岩淵秀一, 高田耕司 ほか. 胃癌におけるユビキチンの定量的解析. 第 56 回日本癌学会総会. 京都. 9 月. [日本癌学会総会記事 1997; 395]
- 9) 高橋直人, 朝倉 正, 横山志郎, 大川 清, 青木照明. ヒト白血病細胞株におけるペプチド結合ドキシソルピシンの殺細胞効果増強機構の解明. 第 56 回日本癌学会総会. 京都. 9 月. [日本癌学会総会記事 1997; 638]
- 10) Ohtani-Kaneko R*, Yamashita K*, Takada K, Kumai T*, Igarashi J*, Iigo M* (*St Marianna Univ), *et al.* Do proteasome inhibitors induce neuronal differentiation of PC12h cells? 27th Annual Meeting, Society for Neuroscience. New Orleans. Oct.
- 11) Takada K, Noga M, Yokosawa H (Hokkaido Univ), Ohkawa K. Changes in denatured and multi-ubiquitinated protein levels in heat-shocked PC12h cells. 27th Annual Meeting, Society for Neuroscience. New Orleans. Oct.
- 12) 高田耕司. (シンポジウム) 蛋白分解からみた情報伝達. 第 114 回成医学会総会. 東京. 10 月.
- 13) 井上貴博, 山内眞義, 西川文則, 中島尚登, 戸田剛太郎, 大川 清. アルコール性肝障害由来の Carbohydrate-deficient transferrin の糖鎖構造分析. 第 114 回成医学会総会. 東京. 10 月.
- 14) 小林孝彰, 宝意幸治. 培養脊髄運動神経の生存に対する後根神経節およびサブスタンス P の影響. 第 68 回日本動物学会大会. 奈良. 10 月. [Zool Sci 1997; 14: 104]
- 15) 高田耕司. 熱ストレスに対する細胞応答の評価—マルチユビキチン鎖の定量的解析. 第 8 回日本病態生理学会総会. 東京. 1 月. [日本病態生理学会誌 1998; 6: 53]
- 16) 高木 優, 山内眞義, 川島 治, 井上貴博, 高田耕司, 大川 清 ほか. アルコール性肝障害における血清ユビキチンの動態について. 第 18 回アルコール医学生物学研究会. 東京. 3 月.

生化学講座第2

教授：大川 清 がんの生化学，病態生化学
(兼任)

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

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

真核生物のエネルギー依存的な蛋白分解は 26S プロテアソームによって触媒される。通常この分解には基質となる蛋白質が予めポリユビキチン化されていることが必要である。ところが，ポリアミン合成の鍵酵素である ODC はアンチザイム (AZ) と会合するとユビキチン化なしに 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。26S プロテアソームはシリンダー型の触媒ユニットである 20 S プロテアソームの両端に PA700 と呼ばれる制御ユニットが会合している。基質蛋白質は PA700 で認識されエネルギー依存的に unfold され狭い入り口を通して 20S プロテアソームの内部にある活性部位に送られると想像されているが証明はされていない。われわれは，ODC は分解される前に非可逆的に不活化されることを見だし，ODC の不活化反応には 20S プロテアソームと PA700 の両方が必要であることを明らかにした。さらに，抗 ODC モノクローナル抗体を用いて不活化 ODC を活性型 ODC から分離する方法を確立して，活性型と不活性型 ODC の 26S プロテアソームへの結合性を抗プロテアソーム抗体を用いて解析した。その結果，不活性型 ODC が 26S プロテアソームに取り込まれていることが明らかになった。

II. アンチザイムの翻訳フレームシフトに関する研究

アンチザイムの +1 翻訳フレームシフトは，他の動物遺伝子には例がない発現様式であり，ポリアミンのフィードバック調節におけるポリアミン濃度の検知機構としても重要である。ポリアミンによるフレームシフト促進機序を明らかにするため，種々のポリアミン誘導体のフレームシフト促進活性を試験管内翻訳系で検討した。促進性の誘導体は分子上に 2 個以上のアミノ基（うち少なくともひとつは一級アミン）を持ち，アルキルジアミンの場合は炭素数

2 から 7 の範囲の誘導体が活性を持つことが明らかになった。また塩基性アミノ酸や，ジアミンの *N*-アルキル誘導体の一部は，フレームシフト阻害活性を示した。

一方動物細胞発現系における変異解析によりポリアミン依存性のフレームシフトに必要な mRNA 上の配列を調べたところ，ポリアミンはシフト部位の上流や下流のシス配列要素を介して作用するのではなく，シフト部位そのものと相互作用するか，あるいはシフトと競合関係にある翻訳終結を介してはたらくことが示された。後者が真ならば，翻訳終結効率の変動はポリアミン依存性のフレームシフトに影響を与えるはずである。この可能性を検証するため，ウサギ翻訳終結因子 eRF1 および eRF3 の cDNA をクローニングし大量発現系を確立した。

III. ODC 調節機構の比較生物学的検討

1. アンチザイム・アイソフォームの機能および発現解析

先にクローニングしたゼブラフィッシュの 2 種のアンチザイム cDNA (AZ-S, AZ-L) の発現産物について機能解析を行った。これらはいずれも哺乳動物 ODC を阻害し，ラットアンチザイムインヒビターで阻害が回復した。しかし AZ-S のみが試験管内で 26S プロテアソームによる ODC の分解を促進した。さらにヒトとマウスに見出された第 2 のアンチザイム (AZ-2) についても分解促進活性を測定し，AZ-S と同様に ODC 分解促進活性を持たないことが明らかになった。ノザンプロット法による解析では，ゼブラフィッシュ成体，胚および培養細胞のいずれにも AZ-S, L の両 mRNA が認められたが，AZ-S の発現は胚から成体になる間に増加する一方，AZ-L は逆に減少することが判明した。さらに胚における両 mRNA の発現パターンを whole mount in situ hybridization により調べたところ，両者とも全身に分布するが，特に中枢神経系や眼球に強い発現が見られ，菱脳では発現パターンの差が認められた。

2. 雄マウス腎オルニチン脱炭酸酵素の摂食による誘導

雄マウス腎は高い ODC 活性を示すことはよく知られているがその調節機構や生理機能に関しては不明の点が多い。雄マウス腎の ODC に対する食餌の影響を検討した。その結果，ODC が摂食蛋白質の量に依存して誘導されることが明らかになった。機構を解析した結果，ODC 誘導は約 2 倍の転写の促進と約 7 倍の半減期の延長によることが明らかになっ

た。半減期の延長, すなわち ODC の安定化は AZ/ODC 比の低下によるものであり, その原因は, マウス腎では生成ポリアミンが直ちに排泄されてしまいアンチザイムの誘導に至らないためであると推定された。

IV. 肥満に関する研究

上皮増殖因子の食欲抑制効果

顎下腺摘出マウスにおいて, 上皮増殖因子を腹腔内投与すると短期の食欲抑制効果を示すことをすでに報告している。全身オートグラフィイーで放射性上皮増殖因子が腎臓, 肝臓, 胃に強い取り込みがあることを確認したのち, 特に食餌条件により動態が変わる胃に注目した。放射性上皮増殖因子を投与し, 胃切片のマイクロラジオオートグラムを観察すると, 漿膜に強い取り込みがあった。一方, 細胞免疫染色により, 内在性上皮増殖因子は胃の壁細胞に局在することがわかった。これらの結果から, 顎下腺から放出される内在性の上皮増殖因子が胃の壁細胞を介して食欲を調節をする, という仮説をたて, その異常が肥満の原因になる可能性を検討している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Koguchi K, Kobayashi S, Matsufuji S, Hayashi T, Murakami Y, Hayashi S. Cloning and sequencing of a human cDNA encoding ornithine decarboxylase antizyme inhibitor. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1353(3): 209-16.
- 2) Koguchi K, Murakami Y, Hayashi S. Involvement of antizyme-like regulatory protein in polyamine-caused repression of ornithine decarboxylase in insect-derived *Trichoplusia ni* 5 cells. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1357(3): 291-6.
- 3) Hayashi T, Matsufuji S, Hayashi S. Characterization of the human antizyme gene. *Gene* 1997; 203(2): 131-9.
- 4) Nakatani T, Kennedy D O, Murakami Y, Yano Y, Otani S, Matsui-Yuasa I. Restricted Zn²⁺ availability affects the antizyme-dependent ornithine decarboxylase degradation pathway in isolated primary cultured rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243(2): 797-800.

II. 総説

- 1) 松藤千弥, リコーディング, 永井美之, 渡邊治雄編. 実験医学別冊メディカル用語ライブラリーウィルス・細菌感染 new ファイル, 東京: 羊土社; 1996. p. 32-3.

III. 学会発表

- 1) 山下洵子, 林 伸一, 吉沢幸夫, 宮嶋正康. 摂食行動に関連した上皮増殖因子 (EGF) の動態. 日本栄養食糧学会大会, 東京, 5月. (講演要旨集 p. 139)
- 2) Matsufuji S. (Invited lecture) What happens to ornithine decarboxylase before being degraded by the 26S proteasomes. *Gordon Research Conferences*. Henniker. June.
- 3) 村上安子. プロテアソームによる選択的タンパク分解—オルニチン脱炭酸酵素の分解制御機構. 日本栄養食糧学会中部支部第 35 回総会, 特別講演およびシンポジウム, 名古屋, 6月. (講演要旨集 p. 10-11)
- 4) Yamashita J, Hayashi S, Yoshizawa Y, Miyajima M. Increased uptake of epidermal growth factor (EGF) into the stomach from the bloodstream after feeding in mice. *International Congress of Nutrition*. Montreal, July. (Abstract p. 236)
- 5) 松藤千弥, 滝澤浩子, 林 伸一. アンチザイム-RF2 キメラ mRNA のポリアミン応答性翻訳フレームシフト. 第 70 回日本生化学会大会, 金沢, 9月. [生化学 1997; 69: 881]
- 6) 斉藤隆俊, Hascilowicz Tomasz, 松藤千弥, 岡本仁*, 村上安子, 林 伸一 (*慶応大・医・生理). ゼブラフィッシュの 2 種のアンチザイムの cDNA クローニングとその発現. 第 70 回日本生化学会大会, 金沢, 9月. [生化学 1997; 69: 710]
- 7) 村上安子, 松藤千弥, 林 伸一, 棚橋伸行*, 田中啓二* (*都臨床研・化学療法). プロテアソームによるオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) のエネルギー依存的変性. 第 70 回日本生化学会大会, 金沢, 9月. [生化学 1997; 69: 689]
- 8) 山下洵子, 林 伸一. 肥満遺伝子 *agouti* 発現に顎下腺中の因子が関与する可能性. 日本肥満学会, 東京, 10月 [日本肥満学会誌 1997; 3 (Suppl): 104]
- 9) 松藤千弥, 滝澤浩子, 松藤民子*, 村上安子, 林 伸一 (*第三病院内科一). 哺乳動物細胞発現系におけるポリアミン依存性アンチザイム翻訳フレームシフトの解析. 第 19 回日本分子生物学会年会. 京都, 12月.
- 10) 須賀万智, 松藤千弥, 村上安子. マウス腎 ODC に対する蛋白摂取の影響. 日本ポリアミン研究会第 13 回研究発表会, 東京, 1月. [抄録集 p. 35]
- 11) 松藤千弥, 滝澤浩子, 村上安子, 林 伸一. 哺乳動物細胞アンチザイムフレームシフト検出系におけるポリアミン作用部位の検索. 日本ポリアミン研究会第 13 回研究発表会, 東京, 1月. [抄録集 p. 41]
- 12) 大城戸一郎, 松藤千弥, 村上安子. アンチザイムの翻訳フレームシフト促進に必要なポリアミンの構造. 日本ポリアミン研究会第 13 回研究発表会, 東京, 1月.

[抄録集 p. 42]

- 13) Tomasz Hascilowicz, Takatoshi Saito, Ichiro Ohkido, Yutaka Kikuchi*, Hitoshi Okamoto*, Senya Matsufuji, Yasuko Murakami, Shin-ichi Hayashi (*Riken Brain Science Inst). Two zebrafish antizymes and their different expression. 日本ポリアミン研究会第 13 回研究発表会, 東京, 1 月, [抄録集 p. 43]
- 14) 松藤千弥. 真核細胞のリコーディングシグナル. 公開シンポジウム「RNA 動的機能の分子基盤」, 東京, 1998 年 1 月

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
講師: 正木 英二	麻酔薬理学

研究概要

I. 細胞外 ATP の生理的役割に関する研究

細胞内で ATP が細胞機能調節に重要な役割を果たしていることは良く知られている。しかしながら細胞外に放出された ATP も、その受容体を介し種々の生物作用を発現する。副腎皮質細胞においては糖質コルチコイド (GC) 産生に関連した 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 の生理的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ネル内蔵型の P2X と G タンパク連結型の P2Y に大別され、各々いくつかのサブタイプがクローニングされている。ウシ副腎皮質細胞においては ATP および UTP により GC 産生が促進されるので、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 ライブラリーを製作し受容体クローニングを行なうと共に、薬理学的方法を用いてウシ副腎細胞の P2 受容体のサブタイプの同定を行なっている。P2 受容体阻害薬といわれているスラミンは ATP および UTP による GC 産生を抑制しなかったが、PPADS および RB-2 は弱いながら抑制効果を示した。しかしながら ATP および UTP の作用に対する抑制効果の強さは両阻害薬間に差異は無かった。一方、百日咳毒素前処理により ATP の作用のみが抑制された。以上の結果より、ウシ副腎皮質細胞には百日咳毒素感受性の G タンパクに関連した ATP 受容体と百日咳毒素非感受性の G タンパクに関連した UTP 受容体の、少なくとも 2 種類の新しい P2Y 受容体が存在し、いずれも GC 産生を促進することが示唆された。

b. 中枢神経系の ATP 受容体

ATP が中枢神経系において神経伝達物質として

作用していることは知られているが、その神経化学的性質は未だ不明な点が多い。そこで [³H] α , β -methylene ATP (α , β -MeATP) をリガンドとした結合実験により、マウス脳シナプト膜における ATP 結合部位の性質を検討した。PPADS は膀胱膜における α , β -MeATP 結合を阻害したが、脳シナプト膜における結合を増強した。スラミンおよび RB-2 は膀胱膜・脳シナプト膜における結合を共に阻害した。また脳シナプト膜における [³⁵S] ADP β s 結合に対しては PPADS による結合増強作用はみられなかった。このことから脳シナプト膜 α , β -MeATP 結合部位は特有の性質を有することが示唆された。

c. 中枢神経系における ATP 受容体の役割

PPADS をマウス脳室内に投与し、投与量依存性に痙攣が誘発されることを認めた。したがって中枢神経系における α , β -MeATP 結合部位は興奮性に作用している可能性が示された。

II. 副腎皮質ミトコンドリア内コレステロール移送に関する研究

副腎皮質細胞における副腎皮質刺激ホルモンによるステロイド産生促進の律速段階はミトコンドリア外膜から内膜へのコレステロール移送段階であることが知られている。我々は、タンパク合成阻害薬であるシクロヘキシミドがこの移送を抑制することから、ある種のタンパクの生合成がこの段階に必須であることを報告した。このタンパクの候補としてデスエンドゼピン、TTN (triakontatetrapeptide), StAR (steroidogenic acute regulatory protein) などが報告されている。我々はエンドゼピン (アミノ酸 1-86) に対するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを作製した。得られた抗体のエピトープ部位は、N-末端の 1-16 または C-末端の 51-86 のどちらかで、今まで用いられている 17-50 タンパクである TTN を認識する抗体とは異なるエピトープ部位を持つことを証明した。したがって、この抗体を用いることにより、エンドゼピンの代謝産物の検索とその生物活性の検討やデスエンドゼピンとミトコンドリア局在ベンゾジアゼピン受容体との相互作用の検討が可能となった。

III. 薬物による痙攣・振戦誘発機序に関する研究

カルバペネム薬が痙攣誘発作用を有し、中枢神経系における GABA の受容体結合を阻害することが知られている。そこで、新しく開発されたカルバペネム薬である S-4661 の痙攣誘発作用と GABA 受

容体結合に及ぼす影響を検討し、いずれも既存のカルバペネム薬よりも弱いことを明らかにした。

IV. 薬物による内因性糖質コルチコイド (GC) 上昇作用に関する研究

すでに、マクロライド (ML) 薬およびテオフィリン (TP) がラットにおいて血清 GC を上昇させることを我々は明らかにしているが、今回その構造活性相関について検討した。ML 薬においては 14 員環が最もその作用は強く、16 員環が最も弱かった。 β -ラクタム薬では GC 上昇作用は認められなかった。TP をはじめとするキサンチン誘導体をもちいた実験によりキサンチンの 1 位にメチル基を有することが内因性 GC 上昇に必要なことが明らかになった。

また抗炎症作用があるといわれている去痰薬であるカルボシステインが内因性 GC 上昇作用を有することをあきらかにし、本薬が抗炎症作用を有する可能性を示した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘, Roxithromycin の血清中 glucocorticoid におよぼす影響. 日化療会誌 1997; 45: 165-8.
- 2) Hori S, Kawamura M. Characterization of α , β -methylene ATP binding sites in mouse crude synaptic membranes. Brain Res Bull 1997; 43: 59-63.
- 3) 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 一週齢による脳内移行の差と Ca²⁺ 拮抗薬による発現抑制効果一. 日小児臨薬理会誌 1997; 10: 63-4.
- 4) 高村光行. 甘茶抽出物のウシ副腎皮質細胞におけるステロイドホルモン産生に対する影響. 慈恵医大誌 1997; 112: 625-30.
- 5) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. マクロライド薬の内因性グルココルチコイドに及ぼす影響. Jpn J Antibiot 1997; 50 (Suppl A): 148-9.
- 6) Hori S, Sato J, Kondoh I, Kawamura M. Effect of clarithromycin on endogenous glucocorticoid levels in mice. J Infect Chemother 1997; 3: 198-201
- 7) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. マクロライド薬の内因性グルココルチコイドに及ぼす影響. 一構造活性相関と他系薬との比較検討一. Jpn J Antibiot 1998; 51 (Suppl A): 163-5.
- 8) Kamano Y¹, Yoshida M¹, Hui-ping Zhang¹, George R Pettit (Cancer Res Inst, Dept of Chem

Arizona State Univ), Kosuge N (NS Clinic), Kawamura M (¹Faculty of Science, Kanagawa Univ). Effect of antineoplastic macrolide Bryostatins 10 on steroidogenesis in the primary cultured bovine adrenocortical cells. Jikeikai Med J 1998; 45: 1-9.

9) 田代信也¹, 岡島英彦¹, 大住孝彦², 小富正昭³, 中道昇, 関野久之³ (¹大塚製薬応用開発部, ²大塚製薬徳島研究所代謝分析研究部, ³関野病院). 健康成人を対象とした塩酸プロカテロールの単回経口投与および単回吸入投与における薬物動態および安全性. 薬理と治療. 1998; 26: 89-98.

III. 学会発表

1) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. Azithromycin の内因性 glucocorticoid level に及ぼす影響. 第 45 回日本化学療法学会. 東京. 6月.

2) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. β -ラクタム薬および他系薬の内因性グルココルチコイドレベルに及ぼす影響. 第 45 回日本化学療法学会総会. 東京. 6月.

3) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘. Theophylline による血中ステロイド上昇作用について. 第 35 回慈大呼吸器疾患研究会. 東京. 6月.

4) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. マクロライド薬の内因性グルココルチコイドに及ぼす影響—構造活性相関と他系薬との比較検討—. 第 4 回マクロライド新作用研究会. 東京. 7月.

5) Sato J, Hori S. Theophylline-induced tremor and dopaminergic transmission. 16th ISN/28th ASN Meeting. Boston. July.

6) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘. Theophylline およびその構造類似体の血清 glucocorticoid level に及ぼす影響—内因性 glucocorticoid 上昇作用と構造活性相関—. 第 24 回日本小児臨床薬理学会. 東京. 9月.

7) Hori S, Sato J, Kawamura M, Shimada J. S-4661, a new carbapenem, has weak convulsant activity. A comparative study on convulsant activity of carbapenems and cephalosporines. 37th ICAAC. Toront. Sept.

8) 堀 誠治, 佐藤淳子, 中澤 靖, 景山 茂, 川村将弘. Pyridoxal phosphate 誘導体のマウス脳シナプス膜における α , β -methylene ATP 結合に及ぼす影響と脳室内投与による行動変化. 第 97 回日本薬理学会関東部会. 東京. 10月.

9) 堀 誠治, 佐藤淳子, 中澤 靖, 川村将弘, 柴 孝也, 細谷龍男. キノロン薬と H1 拮抗薬の薬物相互作用に関する研究—併用に伴う痙攣誘発作用の増強について—. 第 46 回日本感染症学会東日本地方会総会・第 44 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 横

浜. 10月.

10) 近藤可奈子¹, 井上真砂恵¹, 工藤貴之¹, 小菅ナオ子¹, 坪井 寛¹, 中道 昇 (¹エヌ・エスクリニック). 24 時間ホルター心電図による期外収縮発生頻度の検討. 第 18 回日本臨床薬理学会. 東京. 12月. [臨床薬理 1998; 29: 97-8]

11) 小宮知子¹, 井上真砂恵¹, 坪井 寛¹, 中道 昇 (¹エヌ・エスクリニック). 健康成人男子における IgE 抗体についての検討—特異的 IgE 抗体の保有率について—. 第 18 回日本臨床薬理学会. 東京. 12月. [臨床薬理 1998; 29: 119-20]

12) 井上真砂恵¹, 小宮知子¹, 工藤貴之¹, 小菅ナオ子¹, 坪井 寛¹, 中道 昇 (¹エヌ・エスクリニック). 事前説明会における治験参加説明文書の理解について. 第 18 回日本臨床薬理学会. 東京. 12月. [臨床薬理 1998; 29: 357-8]

13) 堀 誠治, 佐藤淳子, 中澤 靖, 景山 茂, 川村将弘. PPADS は, マウス脳シナプス膜における α , β -methylene ATP 結合と ADP β S 結合に対して異なる効果を有する. 第 71 回日本薬理学会年会. 京都. 3月.

14) 西 晴久, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞のステロイド産生に連関した異なる 2 つの P2 受容体. 第 71 回日本薬理学会年会. 京都. 3月.

15) 大野裕治, 川村将弘. ウシ副腎皮質ステロイド産生促進に対する 5-hydroxytryptamine の関与. 第 71 回日本薬理学会年会. 京都. 3月.

16) 小菅ナオ子¹, 井上真砂恵¹, 中道 昇, 川村将弘 (¹エヌ・エスクリニック). 抗ヒスタミン薬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 71 回日本薬理学会年会. 京都. 3月.

17) 正木英二, 近藤一郎, 川村将弘. スラミンのセボフラン最小肺胞濃度抑制作用. 第 71 回日本薬理学会年会. 京都. 3月.

18) 近藤一郎, 海老澤高憲, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞における容量依存性カルシウム流入. 第 71 回日本薬理学会年会. 京都. 3月.

19) 堀 誠治, 佐藤淳子, 中澤 靖. カルボシステインの内因性グルココルチコイドレベルに及ぼす影響. 第 38 回日本呼吸器学会総会. 熊本. 3月.

IV. 著 書

1) 川村将弘. 2. 生体内情報伝達 IV. ホルモンと薬理 4. ステロイドホルモン受容体. 遠藤 仁, 橋本敬太郎, 後藤勝年編. 医系薬理学. 東京: 中外医学社; 1997. p. 235-8.

2) 川村将弘, 景山 茂. 9. 内分泌系の薬理. 遠藤 仁, 橋本敬太郎, 後藤勝年編. 医系薬理学. 東京: 中外医学社; 1997. p. 471-91.

3) 大野裕治. 2. 生体内情報伝達 IV. ホルモンと薬

理 1. 下垂体前葉ホルモン受容体. 遠藤 仁, 橋本敬太郎, 後藤勝年編. 医系薬理学. 東京: 中外医学社; 1997. p. 213-21.

4) 堀 誠治. 抗菌薬と主な副作用 (分担執筆) 島田馨監修. 最新・感染症治療指針 '97 年改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社; 1997. p. 40-7.

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・循環系の中樞性調節に関する生理学ならびに薬理学
講師: 高野 一夫	呼吸の中樞性調節に関する生理学および薬理学
講師: 加藤 総夫	統合ならびに細胞神経生理学

研究概要

I. 呼吸のリズム形成およびパターン形成機序に関する系統発生学的研究

1. 両生類の呼吸パターンに関する研究

今年度は4科 (*Ranidae*, *Bufo*, *Hyla*, *Rhacophoridae*) 7種の両生綱無尾目 (カエル) において, 静止時の肺呼吸ならびに口腔呼吸運動の周期を, 独自に開発した Photoplethysmography 法および圧電素子を用い, 無麻酔・無拘束下で非侵襲的に計測し, 両者の関係について検討した。両呼吸運動の隣接する時間間隔の散布図 (n 番目と $n+1$ 番目) から, いずれの種においても肺呼吸の周期は, 最大頻度で口腔呼吸の周期にほぼ一致しており, 口腔呼吸周期のほぼ整数倍の肺呼吸周期を発現し得ること, ならびに両生類の間欠の肺呼吸間隔の経時的変化はランダムではなく, 通常, 共通のゆるい規則性に従うことが明らかとなった。以上の結果から, 無尾両生類の呼吸リズム形成機構に口腔呼吸周期を基本周期とするオシレータの存在が示唆された。口腔呼吸頻度と同頻度の連続的肺呼吸は, しばしば激しい体動後に観察され, 一方, 連続的口腔呼吸は連続的肺呼吸後に高湿度下で自発的に発現する他, 視覚刺激や振動刺激によって誘発された。

2. 両生類の口腔呼吸頻度と体重の関係

無尾両生類 (7種, 123個体: 21 mg~129 g) の静止時の口腔呼吸頻度と体重との関係を, 成体群および変態直後の幼体群に分けて無麻酔・無拘束下で検討した。環境温 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ で, 成体および変態直後幼体の口腔呼吸の頻度は, いずれも体重のほぼ $-1/4$ 乗 (-0.22 および -0.24 乗) に比例しており, アロメトリー式の係数値は成体群 (62.0) では幼体群 (29.1) の約2倍であった。両生類の安静時肺呼吸は間欠的であり, その頻度も酸素消費量も哺乳類に比べて極めて低いが, 口腔呼吸頻度 (=最大肺呼吸頻

度)のアロメトリー式の指数と係数は、哺乳類で確立されている安静時呼吸数のアロメトリー式の指数(-0.25)と係数(37.2~53.5)に極めて近いことが明らかとなった。

II. 呼吸の反射性調節に関する研究

1. 迷走神経吸息維持反射の神経機構に関する研究

Hering-Breuer 反射の吸息促進反射 (deflation reflex)の神経伝達物質、受容体ならびに神経機構は今日においても不明である。ウサギにおいて吸息促進反射の基礎過程と考えられる現象を見出し、吸息維持反射 (inspiration-sustaining reflex)と名付けた。本年度はこの吸息維持反射の詳細を検討し、以下の成績を得た。競合的および非競合的 NMDA 受容体遮断薬適用下において、肺容量の機能的残気量付近における維持および迷走神経求心路の低頻度刺激は、横隔神経の活動の吸息相の著明な延長を惹起した。NMDA 受容体遮断下、迷走神経求心路の低頻度短持続 train (2~3 発)刺激は、呼息相から吸息相への切り替えを起し、逆に高頻度刺激では、吸息相から呼息相への切り替えを起こした。この吸息維持反射は、Hering-Breuer 反射の吸息促進反射の基礎過程と考えられる現象で、(1) NMDA 受容体の遮断下に顕現し、(2) 吸息抑制反射 (inflation reflex)と同じ求心路を介し、(3) 呼息相終期から吸息相初期に生じる生理的な肺容量低下による吸息相の開始とその維持に関与すると考えられた。

III. 自律神経制御系神経回路におけるプリン作動性受容体と細胞内カルシウム制御系の役割に関する神経薬理学的研究

1. 孤束核複合体内プリン作動性受容体イオンチャンネル電流の神経生理学的意義

中枢性自律制御系に豊富に発現するプリン作動性受容体が自律神経制御において担う役割を同定する目的で、ラット脳幹スライス標本を作成し、近赤外微分干渉コントラスト増強顕微鏡システムを用いたビデオ顕微鏡視認下にパッチクランプ記録を行ない、細胞膜電位ならびに膜電流を記録した。核内部位、自発の後シナプス性イオン電流、各種膜電位依存性イオンチャンネル活動、孤束電気刺激誘発電流ならびに細胞形態を基準として神経細胞を分類・同定し、それらに及ぼすプリン受容体作動薬ならびに遮断薬の灌流ならびに局所適用の影響を検討した。プリン受容体作動薬は迷走神経背側運動核の大細胞に対して速い立ち上がりの内向き電流に加え TTX お

よび CNQX 感受性のバースト状高頻度後シナプス性電流を誘発した。孤束核複合体内の P2X プリン受容体が中枢性自律神経制御系において興奮レベルの増幅と維持に関与するという機能的役割を有することが示された。

2. プリン作動性受容体 P2X ならびに P2Y 受容体の興奮による細胞内 Ca 濃度上昇の機能的意義に関する電気生理学的研究

神経細胞間シナプス活動による細胞内 Ca 濃度のダイナミックな制御様式を解明する一環として、Ca 透過性プリン作動性受容体を発現する孤束核スライス標本において、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 流入および G タンパク共役型受容体 P2Y による細胞内 Ca ストアからの Ca 動員が膜電流・膜電位におよぼす影響を検討した (生理学講座第 2 との共同研究として継続中)。

3. 青斑核ならびに三叉神経中脳核神経細胞に発現する P2X プリン作動性イオンチャンネル内蔵型受容体電流に及ぼす吸入麻酔薬の抑制作用ならびにその細胞機序に関する研究

青斑核神経細胞の大部分が P2X プリン作動性イオンチャンネル内蔵型受容体を発現している。青斑核を含む脳橋スライスを作成し、近赤外微分干渉ビデオマイクロスコーピー下に細胞形態を同定した上で三叉神経中脳核神経細胞との比較下にパッチクランプ法により細胞外 ATP 誘発全細胞電流を記録した。吸入麻酔薬 sevoflurane ならびに isoflurane は P2X 受容体電流を濃度依存的に抑制した。この現象は全身麻酔薬の重要な作用機序の一つと考えられる (薬理学講座第 1 および麻酔科学講座との共同研究として継続中)。

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

形態制御 DNA 結合遺伝子 Krox-20 ノックアウト・マウスが示す呼吸リズム異常の病態生理学的機序を検討するため、野性型動物の脳幹スライスにおいて呼吸性リズム性膜電流変動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、橋網様体腹側核からの興奮性結合を実証した (フランス国立科学研究センター Alfred Fessard 神経科学研究所との共同研究)。

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

1. 扁桃体中心核におけるオキシトシン受容体発現神経細胞の電気生理学的同定

扁桃体中心核におけるオキシトシンならびにヴァゾプレシン受容体の発現部位は一致しておらず、それぞれ異なる機能を担っていると考えられている。扁桃体中心核におけるオキシトシン受容体の細胞機能における役割をスライス・パッチクランプ法を用いて検討した(フランス国立ストラスブール・ルイ＝パストゥール大学・生理学研究所・統合ならびに細胞神経生理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) Borday V*, Kato F, Champagnat J* (*フランス国立科学研究センター Alfred Fessard 神経科学研究所). A ventral pontine pathway promotes rhythmic activity in the medulla of neonate mice. *Neruo Report* 8: 3679-83, 1997.

III. 学会発表

- 1) 高野一夫, 加藤総夫. NMDA 受容体遮断下に発現する低頻度迷走神経求心入力による吸息相延長. 第 20 回日本神経科学大会. 仙台. 7 月. [*Neuroscience Research* 1997; 21 (suppl): s74]
- 2) 木村直史. 両生類の呼吸数と体重との相関. 第 25 回自律神経生理研究会. 東京. 12 月.
- 3) 加藤総夫. ラット脳幹スライス孤束核ニューロン後シナプス電位の薬理学的性質. 第 71 回日本薬理学会年会. 京都. 3 月. [*Jpn J Pharmacol* 1997; 76 (suppl): 255P]
- 4) 高野一夫, 大橋仁志, 加藤総夫. 迷走神経を介して発現する NMDA 受容体遮断下の吸息維持反射. 第 71 回日本薬理学会年会. 京都. 3 月. [*Jpn J Pharmacol* 1997; 76 (suppl): 255P]
- 5) 木村直史, 横井健太郎, 戸田和寿, 宮崎正史, 小田原俊一. 両生類の口腔呼吸頻度と体重の関係. 第 75 回日本生理学会大会. 金沢. 3 月.
- 6) 加藤総夫. IR-DIC スライス・パッチによって検討した孤束核ニューロンの形態, 電位依存性コンダクタンス, 及びシナプス入力の特徴. 第 75 回日本生理学会大会. 金沢. 3 月.
- 7) 高野一夫, 大橋仁志, 加藤総夫. NMDA 受容体遮断下肺容積の呼気終末位保持は吸息性活動を維持する. 第 75 回日本生理学会大会. 金沢. 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: 特に造血器・循環器系の病理

病理学講座第 2

- 教授: 藍沢 茂雄 人体病理学: 特に腎・泌尿・生殖器の病理
- 助教授: 山口 裕 人体病理学: 特に腎・泌尿器の病理
- 助教授: 城 謙輔 人体病理学: 特に腎・泌尿器の病理, 実験病理学
- 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) 小児 IgA 腎症: ステロイド治療後で組織学的活動性病変は消失し, その後の寛解例と再発例とに組織学的違いは見出せなかった. IV 型コラーゲンの $\alpha 5$ の欠損が再発例に見られた.
- 2) シクロスポリン腎症: 移植免疫の抑制の他に, ネフローゼ症候群や自己免疫疾患にも使用され, その腎障害の病理像について移植腎と自己腎との違いを検討した.
- 3) 移植腎: 移植後 5 年以上の生検例から長期生着した移植腎の組織学的問題点を検索した.
- 4) Diffuse mesangial hyper cellularity: 糸球

体に一次性メサンジウム増殖性腎炎を呈するまれなネフローゼ疾患群 15 症例を、追跡腎生検を含め臨床病理学的に解析した結果、予後良好な MCNS variant と不良な FSGS variant に分かれた。

5) 腎炎惹起抗原の精製：ヒトとラットに共通の尿細管基底膜抗原を分離、同定した結果、145 kDa と 130 kDa の高分子量蛋白と 60 kDa の低分子量蛋白に分かれ、前者は既存の基底膜構成成分と共通抗原性を示した。

6) Goodpasture 抗原の精製：ラットにおいて抗糸球体基底膜腎炎を惹起する抗原をヒト腎から精製し分析した結果、collagen type IV の NC 1 domain の $\alpha 3$ - $\alpha 5$ であり、ヒトの Goodpasture 症候群の患者血清と反応した。

7) Epstein 症候群：3 症例の腎生検にて糸球体基底膜は Alport 症候群様の病変を示したが、collagen type IV の $\alpha 1$ (IV) から $\alpha 6$ (IV) の発現性に異常がなかった。他の基底膜成分の異常を示唆する。

8) 間質性腎炎：間質性腎炎における腎生検の適応と目的、形態的診断の方法、発症機序の総論的概観を述べ、尿細管間質性腎症を WHO 分類に従い各論的に総説した。

II. 泌尿生殖器に関する研究

1) 小型腎癌(最大径 2.5 cm 以下, T1 腎癌)と T2 以上の大型腎癌について臨床病理学的特徴, DNA ploidy, 細胞増殖因子ならびに癌遺伝子解析を行い比較検討した。

2) 膀胱癌: 剖検例, 手術例を対象として移行上皮癌の悪性度の判定を, より客観的に行うための基準を検討した。

3) 後腎性腺腫: サイトケラチン (CAM 5.2), Vimentin, Leu 7 が陽性。尿細管マーカーは近位系・遠位系とも陰性。DNA ploidy パターンは diploid。正常腎で見られる近位・遠位尿細管の形質発現がなく, 良性の経過をとった。

4) 膀胱の副腎外褐色細胞腫: 膀胱の粘膜固有層~筋層の内腔に隆起する腫瘍で, 膀胱粘膜固有層の交感神経系組織より発生した。

III. 産婦人科病理に関する研究

1) 卵巣粘液性腺癌: 破壊性に間質浸潤を伴う症例と, 破壊性間質浸潤がなく腺癌と診断される症例とを臨床病理学的に比較した。

2) 外陰部血管筋線維芽細胞腫: 6 例について臨床病理学的に検索した。5 例ではエストロゲンおよびプロジェステロンレセプターを有していた。

3) 卵巣における異型子宮内膜症: 異型内膜症が上皮性悪性腫瘍の前駆病変である可能性が考えられた。

4) 女性生殖器における transitional proliferation: 泌尿器および鼻腔の移行上皮性腫瘍と女性生殖器における移行上皮性増殖性病変の病理学的特性について比較検討した。

5) 子宮頸部腺癌の臨床病理学的検討: 子宮頸部腺癌は, 扁平上皮癌に比して予後不良であった。生物学的特性および病理学的特徴を検討した。

IV. 骨・軟部腫瘍に関する研究

1) 軟部腫瘍の診断: 円形細胞腫瘍 12 例について catalyzed signal amplification (CSA) 法を用い, “false negative” の可能性および診断の有力なマーカーの検索について検討した。診断が確定できたのは 7 例 (PNET/Ewing 肉腫: 2 例, 神経芽腫: 2 例, MPNST: 2 例, 類上皮肉腫: 1 例) で, 確診には至らないものの分化の方向性を示唆し得た症例が 4 例 (筋原性: 2 例, 神経原性: 2 例) であった。

2) Solitary fibrous tumor (SFT): 胸膜外に発生した SFT について臨床病理学的に検索した。

3) 破骨細胞型巨細胞の動態: PTHrP・PDGF β ・MMP9 を中心に検索を行った。腫瘍の骨転移においても, 破骨細胞の関与が示唆された。

4) 悪性線維性組織球腫 (MFH) の組織発生: 脂肪性腫瘍内での CD34 の発現細胞を検索した。

5) Dermatofibrosarcoma protuberans: 原発腫瘍と再発例で細胞増殖能因子 (PCNA, MIB-1 など) と p53 の発現を検討した。CD34 陽性の腫瘍細胞と真皮の紡錘形細胞とを免疫電顕的に検索した。

6) 癌腫に伴う高 Ca 血症と骨吸収の形成機構: 乳癌, 前立腺癌, 肺癌などの骨転移のある例, 欠く例に関して, 骨組織を詳細に検討した。

7) 上皮性および非上皮性悪性腫瘍における Osteoclast-like giant cell (以下 OGC): OGC は腫瘍の分化と増殖に, マクロファージ, T 細胞とともに関与することが示唆された。OGC には, PTHrP が過剰に発現し, 血性 Ca 動態との関係が目される。

8) Local osteolytic hypercalcemia (LOH) と humoral hypercalcemia of malignancy (HHM): 多発性骨髄腫, ATL, 乳癌や前立腺癌の骨転移の剖検例骨を用いて観察したところ, 骨吸収に加え, 種々の程度の線維化, 間葉系の動態が観察できた。副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTHrP) をはじめ, 免疫組織化学的に検討を加えた。

V. 消化管に関する研究

1) 胃炎: A型胃炎に合併した多発内分泌小胞巣, カルチノイドについて完全連続切片を作成, 立体構築をすることにより, 形成過程を検索した。

2) 胃癌: H2 ブロッカー長期投与の難治性潰瘍例の中に, 幼若腸上皮化生上皮が高頻度に出現し, 癌の発生母地として重要であった。

3) 大腸癌: 肝転移, リンパ節転移を来しやすい大腸 sm 癌の指標として, リンパ管侵襲, sm 浸潤度 (sm 2, 3), 癌組織型 (中分化型腺癌, 低分化型腺癌) が重要であった。

4) 大腸絨毛腺腫の組織学的特徴: 増殖細胞の分布は, 異型度の低いものでは腺底部にみられ, 異型度の上昇につれ粘膜上層部から全層性になった。

5) Serrated adenoma の診断基準: 増殖細胞が粘膜表層部に分布することが Serrated adenoma を診断する上で重要であった。

6) sm 癌の浸潤部組織所見: 長径 5 μ m 以上, クロマチンの粗造化, 肥大した核小体, 核の円型化, 不整化により粘膜内癌の診断基準を確立した。

VI. 肝臓に関する研究

1) 慢性肝炎: 肝内胆道系はその各段階で肝動脈から分岐する細枝が作る毛細血管網 (peribiliary capillary plexus) によって鞘状に取り巻かれており, 相互の関連性を明確にした。

2) 肝改築: 肝硬変における結節と間質は血管構築的には, 慢性肝炎過程における実質と間質の改築の線上に位置づけられた。

3) ウイルス性慢性肝炎 (CH) とサイトカイン: IL 1, 2, 6, 12 についてパラフィン切片で染色を試みた。B 型および C 型の CH 間に優位の差は無かった。

4) 自己免疫性肝炎 (AIH) と HCV 陽性 AIH の組織像の相違: AIH スコア, リンパ濾胞, 細胆管炎, 形質細胞, 門脈域拡大様式などの組織学的要素について, 両者を統計学的に比較検討した。

VII. 実験, 分子病理に関する研究

1) BBN 誘発ラット膀胱発癌: 膀胱移行上皮は単純過形成→結節状・乳頭状過形成→乳頭腫→癌の発癌過程をとる。各時点における血管新生度は, 各ステージの進行と正の相関を示した。発現する血管新生因子は basic FGF ではなく, VEGF であった。

2) 癌胎児性ムチン: ヒト胎児肺で一次免疫をし, ヒト肺癌細胞株で二次免疫をしたマウス脾細胞を用いて作製したモノクローナル抗体は, 既存のモノ

クローナル抗体では認識されない新しい癌胎児性ムチンを認識した。

3) ラット腎癌遺伝子に関する研究: met のチロシンキナーゼドメインに相当するラット遺伝子の intron の解析を遺伝子腎癌ラットおよび化学発癌ラットにおいて行った。

4) ヒト腎癌遺伝子に関する研究: TGF β シグナル伝達系に着目し, type II receptor の exon 3 に存在する poly A 領域の数の変異, hot spot である exon 7 の検索, DPC4 の全 exon の検索, DPC4 の存在する 18q21 領域の LOH の検索を行った。

5) 前立腺癌: 癌部および非癌部より別途に DNA 抽出を行い, 突然変異解析を行った。p73 遺伝子内の polymorphic marker を用いた当該遺伝子領域の LOH 解析, RT-PCR 法による transcription の解析を行った。

VIII. 細胞診に関する研究

1) 破骨細胞様巨細胞に出現を伴う癌腫の細胞像, G-CSF 産生腫瘍の細胞像などに関して検討した。

IX. その他

1) 胎児・小児・若年者剖検例について体表面積あたりの心重量を検討した。対照群, 心奇形, 遷延性呼吸器疾患, 高度の貧血ではそれぞれ 117 g/m², 171 g/m², 168 g/m², 196 g/m² と, 体表面積あたり心重量は増加した。

研究業績

I. 原著論文

1. 腎炎に関する研究

1) Yamaguchi Y. The nephrotoxicity of immunosuppressive agents on transplant kidneys. Niigata Symposium of Nephrology 1996 1997: 19-33.

2) Joh K, Matsuyama N, Kanetsuna Y, Usui N, Hattori M¹, Yumura W¹ ('Tokyo Women's Med Coll), *et al.* Nephrotic syndrome associated with diffuse mesangial hypercellularity: Is it a heterogeneous disease entity? Am J Nephrol 1998; 18: 214-20.

3) Joh K, Takada K, Ohkawa K, Kanetsuna Y, Aizawa S. Isolation and characterization of tubular basement membrane antigen common to humans and rats. Int J Mol Med 1998; 1: 223-6.

4) Sado Y¹, Kagawa M¹, Kishiro Y¹, Naito I¹

- ('Shigei Med Res Inst), Joh K, Ninomiya Y (Okayama Univ). Purification and characterization of human nephritogenic antigen that induces anti-GBM nephritis in rats. *J Pathol* 1997; 182: 225-32.
- 5) Naito I¹, Nomura S¹, Inoue S¹, Kagawa S¹, Kawai S¹ ('Shigei Med Res Inst), Joh K, *et al.* Normal distribution of collagen IV in renal basement membranes in Epstein's syndrome. *J Clin Pathol* 1997; 50: 919-22.
- 6) 今立明宏, 斎藤義弘, 白井信男, 城謙輔. 著明な組織障害を呈し LDL 吸着療法を試みた巣状糸球体硬化症 (FSGS) の1女児例. *関児腎誌* 1997; 13: 1-4.
- 7) Joh K, Kanetsuna Y, Takada K, Ohkawa K. A monoclonal antibody CF703 raised against human fatal lung recognizes a novel onco-fatal mucin. *Int J Oncol* 1997; 11: 781-8.
2. 泌尿生殖器に関する研究
- 1) 大野芳正¹, 伊東貴章¹, 辻野進¹ ('東医大), 藍沢茂雄, 鈴木正章. 乳頭状腎癌の研究: 臨床病理学的・免疫組織学的特徴とタイプ分け. *日泌会誌* 1997; 88: 587-95.
- 2) Aizawa S, Chigusa M, Ohno Y, Suzuki M. Chromophobe cell renal carcinoma with sarcomatoid component: A report of two cases. *J Urol Pathol* 1997; 6: 51-9.
- 3) Medeiros LJ¹, Jones EC¹, Aizawa S, Aldape HC¹, Cheville JC¹, Goldstein NS¹ ('City of Hope Medical Center), *et al.* Grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 990-1.
- 4) Mangold KA (Med Coll Georgia), Takahashi H, Brandigi C (Univ of Pennsylvania Medical Center), Wada T, Wakui S, Furusato M, *et al.* P16 (CDKN2/MTS1) tumor suppressor deletions are present in prostatic carcinoma in Japanese but not Americans. *J Urol* 1997; 157: 1117-20.
- 5) Wakui S, Furusato M, Yokoo K (Yoko Med Center), Ushigome S. Testicular efferent ductule cyst of a dog. *Vet Pathol* 1997; 34: 230-2.
- 6) 伊藤貴章(東医大), 和田鉄郎, 古里征国, 藍沢茂雄. 膀胱腫瘍の前立腺浸潤様式の検討. *日泌尿会誌* 1997; 88: 677-83.
3. 産婦人科, 内分泌病理に関する研究
- 1) Nomura K, Aizawa S. A histogenetic consideration of ovarian mucinous tumors based on an analysis of lesions associated with teratomas or Brenner tumors. *Pathol Int* 1997; 47: 862-5.
- 2) Fukunaga M, Nomura K, Endo Y, Ushigome S, Aizawa S. Ovarian adenosarcoma. *Histopathology* 1997; 30: 283-7.
- 3) Fukunaga M, Miyazawa Y, Ushigome S. Endometrial low-grade stromal sarcoma with ovarian sex cord-like differentiation: Report of two cases with an immunohistochemical and flow cytometric study. *Pathol Int* 1997; 47: 412-5.
- 4) Fukunaga M, Endo Y, Miyazawa Y, Ushigome S. Small cell neuroendocrine carcinoma of the ovary. *Virchows Arch* 1997; 430: 343-8.
- 5) Fukunaga M, Endo Y, Nomura K, Ushigome S. Small cell carcinoma of the ovary: A case report of large cell variant. *Pathol Int* 1997; 47: 250-5.
- 6) Fukunaga M, Ushigome S. Myofibroblastoma of the breast with diverse differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 599-603.
- 7) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Gynandroblastoma of the ovary: A case report with an immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch* 1997; 430: 77-82.
- 8) Fukunaga M, Endo Y, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: Its close association with malignant epithelial tumors. *Histopathology* 1997; 30: 249-55.
- 9) Fukunaga M, Shinozuka S, Miyazawa Y, Ushigome S. Columnar cell carcinoma of the thyroid. *Pathol Int* 1997; 47: 489-92.
4. 骨・軟部腫瘍に関する研究
- 1) Fukunaga M, Fukunaga N (Toho Univ). Low-grade Myxofibrosarcoma: Progression in recurrence. *Pathol Int* 1997; 47: 161-5.
- 2) Fukunaga M, Nikaido T. Solitary fibrous tumour of the renal peripelvis. *Histopathology* 1997; 30: 451-6.
- 3) Fukunaga M, Naganuma H (Sendai City Hsp), Nikaido T, Harada T, Ushigome S. Extraleural solitary fibrous tumor: A report of seven cases. *Mod Pathol* 1997; 10: 443-50.
- 4) Fukunaga M, Kikuchi Y, Endo Y, Ushigome S. Calcifying fibrous pseudotumor. *Pathol Int* 1997; 47: 60-3.
- 5) Fukunaga M, Nomura K, Mastumoto K, Doi K, Endo Y, Ushigome S. Valva angiomyofibroblastoma: Clinicopathological analysis of six cases. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 45-51.
- 6) Fukunaga M, Ushigome S. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts. *Pathol Int* 1997; 47: 784-8.
- 7) Fukunaga M, Ushigome S. Angiomyofibroblastoma of the vulva: A case report with

- an immunohistochemical and ultrastructural study. *Jikeikai Med J* 1997; 44: 115-21.
- 8) Fukunaga M. Solitary fibrous tumor of extra-pleural sites. *Cancer J* 1997; 10: 102-5.
 - 9) Nagao K, Ito H, Yoshida H, Minamizaki T, Furuse K, Yoshikawa T, Ushigome S. Chromosomal rearrangement t(11;22) in extra-skeletal Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumour analysed by fluorescence in situ hybridization using paraffin-embedded tissue. *J Pathol* 1997; 181: 62-6.
 - 10) 増井文昭, 浅沼和生, 吉川卓志, 藤井克之, 原田 徹, 牛込新一郎 ほか. 関節炎症状を呈した距骨の骨芽細胞腫の1例. *関東整災誌* 1997; 28: 402-5.
 - 11) 清水 純, 海渡信義, 秋葉洋一, 奥田芳士, 田波公一, 牛込新一郎 ほか. 側頭骨原発 chondroblastoma の1治験例. *脳神経外科* 1997; 25: 555-9.
 - 12) 牛込新一郎, 崔 順今, 福永真治, 原田 徹, 遠藤泰彦, 二階堂孝 ほか. 悪性線維性組織球腫(MFH)の病理学的研究. *慈恵医大誌* 1998; 113(1): 1-15.
5. 消化管に関する研究
 - 1) 斎藤彰一¹, 池上雅博, 小野雅史, 佐藤泰弘, 一之瀬方紀子, 佐々木知也¹ (早胃検) ほか. Serrated adenoma および Mixed hyperplastic adenomatous polyp の臨床病理学的検討. *Gastroenterol Endos* 1998; 40(1): 12-21.
 - 2) 榎村弘隆, 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: 20-8.
 - 3) Nimura H, Takayama S, Tsutsumi J, Aoki T, Fujisaki J, Ikegami M. Concomitant gastritis and tumorigenesis in intractable peptic ulcer receiving long-term H2-receptor antagonist therapy. *Gastrointest Function* 1997; 15: 77-90.
 - 4) 二村浩史, 高山澄夫, 緒方直人, 関根千秋, 堤 純, 榎村弘隆 ほか. 胃癌発生 H2 ブロッカー長期投与と難治性消化性潰瘍例からみた背景胃粘膜の前癌病変としての意義. *消化器癌の発生と進展* 1997; 9: 251-2.
 - 5) 保谷芳行, 又井一雄, 平林 剛, 織田 豊, 正岡直子, 河野修三 ほか. 多発性早期胃癌の治療法の選択—副病巣の臨床病理学的特徴からみた胃切除範囲の検討—. *日臨外医会誌* 1997; 58: 280-3.
 - 6) 斎藤彰一¹, 富松久信¹, 池本順博¹, 池延東男¹, 市川平三郎¹ (早胃検), 池上雅博. 穹窿部に発生をみた胃癌形質を有する高分化型腺癌の1例. *Gastroenterol Endosc* 1997; 39: 1392-7.
 - 7) 太田優子, 藤崎順子, 一之瀬方紀子, 池上雅博, 足利 健, 増田勝紀 ほか. 超音波内視鏡が治療方針の決定に役立った直腸平滑筋腫, 肉腫の1例. *消内視鏡の進歩* 1997; 50: 206-9.
 6. 肝臓に関する研究
 - 1) 本間 定, 穂刈厚史, 河辺朋信, 小井戸薫雄, 戸田剛太郎, 鈴木正章. 著明な好中球減少に対し G-CSF を併用した IFN 療法を行ない著効を得た C 型慢性肝炎の1例. *肝臓* 1997; 38: 369-73.
 - 2) 二村 聡, 河上牧夫, 寺野和宏, 内山浩志. 日齢 12 で発症した高度肝機能異常. *小児科診療* 1998; 61(3): 354-68.
 7. 循環器系病理に関する研究
 - 1) Wakui S, Furusato M, Muto T (Azabu Univ), Ohshige H (Lion Co.), Ushigome S. TGF-beta and plasminogen activator at endothelial cell and pericyte interdigitation in human granulation tissue. *Microvasc Res* 1997; 54: 262-9.
 - 2) Takeda A, Takeda N, Sakata A, Endo Y, Chiba S, Takeuchi Y, *et al.* What is the nature of multinucleated giant cells in giant cell myocarditis? *Cardiovasc Pathol* 1997; 2: 119-25.
 8. その他
 - 1) Kamada Y, Sakata A, Nakadomari S, Takehana M (Kyoritu Coll of Pharm). Phakomatous Choristoma of the Eyelid: Immunohistochemical Observation. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42: 41-5.
- ## II. 総 説
- 1) 藍沢茂雄, 鈴木正章, 大野芳正(東医大). 腎オンコサイトーマとその周辺. *泌外* 1997; 10(臨増): 195-8.
 - 2) 牛込新一郎, 吉川卓志, 二階堂孝, 原田 徹. 末梢性 PNET の組織形態と分子生物学的解析. *病理と臨床* 1998; 16(2): 167-74.
 - 3) 河上牧夫, 鈴木正章, 藍沢茂雄. 病理検査に求められる病変・生体情報. *JOHNS* 1997; 13: 1485-500.
 - 4) 山口 裕. 移植腎の病理と Banff 分類, 特集 腎生検の病理診断. *病理と臨床* 1997; 15: 520-30.
 - 5) 山口 裕. Parietal podocyte の出現, 特集 糸球体上皮細胞のすべて. *腎と透析* 1997; 43: 253-8.
 - 6) 山口 裕. 移植腎拒絶反応と Banff 分類. *医学のあゆみ* 1997; 183: 387-90.
 - 7) 山口 裕. Dense deposit disease は全身病か? 特集 膜性増殖性腎炎様の疾患. *腎と透析* 1997; 43: 533-6.
 - 8) 山口 裕. シクロスポリン腎症. *医学のあゆみ* 1998; 184: 984-5.
 - 9) 城 謙輔. 間質性腎炎の病理診断. *病理と臨床* 1997; 15: 505-19.
 - 10) 福永真治. 中間型栄養膜細胞とその腫瘍性病変. *医学のあゆみ* 1997; 191: 976-7.
 - 11) 福永真治. 部分奇胎. *病理と臨床* 1997; 15: 345.

- 12) 福永真治. 類血管型繊維性組織球腫. 病理と臨床 1997; 15: 378.
- 13) 福永真治. 骨化性繊維粘液性腫瘍. 病理と臨床 1997; 15: 379.
- 14) 池上雅博, 小野雅史, 福田昌義(早胃検). 表面陥凹型病変の鑑別疾患—病理の立場からアドバイス. 早期大腸癌 1997; 1: 237-9.
- 15) 池上雅博, 斎藤彰一(早胃検), 山下伸子, 増井良臣, 津久井充広, 井上好央. 補助的検討による大腸 IIc の組織診断—表面型癌の組織診断と PG, NDG 分類. 早期大腸癌 1998; 2(2): 189-98.
- 16) 池上雅博, 劉 鉄成, 小野雅史, 山下伸子, 津久井充広, 増井良臣 ほか. 大腸 IIc のとらえ方(定義)病理の立場から; 表面陥凹型大腸癌の病理形態的解析—とくに肉眼像との関係について—. 早期大腸癌 1998; 2(1): 41-7.

III. 学会発表

1. 腎炎に関する研究

- 1) Yamaguchi Y, Tanabe K, Horita S, *et al.* Long-term effects of Cyclosporin on the renal structure and/or function of allografts surviving more than five years after transplantation. 14th International Congress of Nephrology. Sydney. May.
- 2) 山口 裕. (宿題報告)慢性腎炎と移植腎. 第114回成医会総会. 東京. 10月.
- 3) 山口 裕. (シンポジウム)細胞・臓器移植の病理—腎移植の病理. 国際病理アカデミー. 東京. 11月.
- 4) Yamaguchi Y. The histopathology of renal allograft rejection. III International CME & Update in Surgical Pathology. Lucknow. Jan.
- 5) Yamaguchi Y, Mihatsch MJ (Basel Univ). Histopathology of thrombotic microangiopathy in nephrectomized allografts of recipients treated with cyclosporine. [日病理会誌 1997; 86: 294]
- 6) Joh K, Nomura M, Aizawa S. Morphologic heterogeneity of classic polyarteritis nodosa. Annual Meeting of US Canadian Academy of Pathology. Boston. Mar. [Abstract book 148A]
- 7) 城 謙輔, 金網友木子, 松山典正, 藍沢茂雄. 外来抗原の陽性荷電化卵白アルブミンを用いた尿管間質性腎炎の誘導—細胞性免疫の関与—. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 256]
- 8) 松山典正, 金網友木子, 城 謙輔, 藍沢茂雄. Diffuse mesangial sclerosis (DMS) の腎基底膜における Type IV collagen $\alpha 1 \sim \alpha 6$ 鎖の解析. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 341]
- 9) 野村光子, 城 謙輔, 松山典正, 金網友木子, 藍沢

茂雄. 結節性多発動脈炎の形態的多相性. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 207]

2. 泌尿生殖器に関する研究

- 1) 藍沢茂雄. (特別講演)腎腫瘍の規約分類と新 WHO 分類について. 腎腫瘍公開ワークショップ及び特別講演会. 前橋. 2月.
 - 2) 河上牧夫, 鈴木正章, 池上雅博, 西川俊郎¹, 笠島武¹, 鬼塚史郎¹ (¹東女医大). 腎癌における MAP kinase 活性の動態. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 194]
 - 3) 鈴木正章, 宍倉有里, 加藤弘之, 菊地 泰, 古里征国, 藍沢茂雄. ヘリニ管癌(集合管癌)の組織化学的検討. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 322]
 - 4) 宍倉有里, 鈴木正章, 藍沢茂雄. 乳頭状腎癌の臨床病理学のおよび DNA ploidy の検討. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 323]
 - 5) 加藤弘之, 鈴木正章, 宮沢善夫, 藍沢茂雄. 腎の後腎性腺腫の1例. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 341]
 - 6) 伊東慶悟, 鈴木正章, 鷹橋浩幸, 宍倉有里, 河上牧夫, 藍沢茂雄 ほか. 小型腎癌と大型腎癌の臨床病理学的比較検討. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 236]
 - 7) 金網友木子, 原田 徹, 伊東慶悟, 二村 聡, 池上雅博, 鈴木正章 ほか. 膀胱癌剖検症例の病態解析. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 324]
- #### 3. 産婦人科, 内分泌病理に関する研究
- 1) 福永真治. (教育講演)絨毛性疾患, 特に胞状奇胎の病理. 第26回日本婦人科病理コルポスコピー学会. 東京. 7月.
 - 2) Fukunaga M. (Invited lecture) Flow cytometric DNA analysis of hydatidiform mole. The first Japanese-Korean Joint Meeting of Gynecological Pathology. Tokyo. Nov.
 - 3) 福永真治. (教育講演)スライドセミナー(婦人科), Placental site trophoblastic tumor. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月.
 - 4) Kiyokawa T, Furusato M, Takahashi H, Aizawa S. Immunohistochemical comparison between transitional cell epithelium of female genital tract and urinary bladder. 87th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Boston. Mar.
 - 5) 遠藤泰彦, 千葉 諭, 武田淳史, 酒田昭彦, 福永真治, 牛込新一郎. 一部で高分化型内膜腺癌像を伴った子宮体部小細胞性未分化癌の一例. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 342]

4. 骨・軟部腫瘍に関する研究

- 1) Nikaido T, Kato H, Takagi K. Case IAP97-J2. The 5th Japanese-Korean Joint Slide Conference of the International Academy of Pathology. Tokyo. Nov.
 - 2) Fukunaga M, Naganuma H (Sendai City Hsp), Harada T, Nikaido T, Masui F, Takai S, *et al.* Extropleural solitary fibrous tumor (SFT): A report of seven cases. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月.
 - 3) Masui F, Ushigome S. Osteolytic and osteoblastic mechanisms in metastatic bone tumors: immunohistochemical evaluation. Cancer-Induced Bone Diseases. 1st International Conference at Royal College of Physicians. London. June.
 - 4) Ushigome S. Primitive neuro ectodermal tumors of the bone: Prognostic aspect. Annual Meeting of the International Skeletal Society, Refresher Course. Santa Fe. Sept.
 - 5) Ushigome S, Yoshikawa T, Harada T. Cytologic features of small round cell tumors of soft tissue. 13th Congress of Asia-Pacific Societies of Pathology. Bangkok. Dec.
 - 6) 遠藤泰彦, 千葉 諭, 武田淳史, 酒田昭彦, 福永真治, 牛込新一郎. Osteoclast-like giant cell の出現をみる悪性腫瘍における副甲状腺ホルモン (PTH) 関連ペプチド (PTHrP) 発現に関する検討. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌1997; 86: 212]
 - 7) 宮沢義夫, 遠藤泰彦, 武田淳史, 酒田昭彦, 山口 裕, 牛込新一郎. 多発性骨髄腫における副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTHrP) の発現に関する検討. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌1997; 86: 326]
 - 8) 酒田昭彦, 竹内行浩, 武田淳史, 遠藤泰彦, 千葉 諭. 軟口蓋に発生した筋上皮腫の一例. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌1997; 86: 362]
 - 9) 崔 順今, 高井重治, 原田 徹, 羽野 寛, 牛込新一郎. 横紋筋芽細胞核における Myo D1 の特異的な発現. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌1997; 86: 286]
- #### 5. 消化管に関する研究
- 1) 野尻卓也, 池上雅博, 河上牧夫, 牛込新一郎. A 型胃炎に多発した内分泌小胞巣, カルチノイドの検討. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月.
 - 2) 鈴木俊雅, 池上雅博, 斎藤彰一(早胃検), 河上牧夫, 牛込新一郎. Serrated Adenoma 由来癌の臨床病理学的検討. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月.
 - 3) 佐藤泰弘, 池上雅博, 斎藤彰一(早胃検), 一之瀬方紀子, 小野雅史, 河上牧夫 ほか. 大腸 villous tumor の増殖細胞の検討. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6

月.

6. 肝臓に関する研究

- 1) Sakata A, Takeda A, Takasaki S. Three-dimensional image analysis of the hepatic restructuring in liver cirrhosis. 11th International Congress on Diagnostic Quantitative Pathology. Siena. Oct. [Abstract book 1997: 164]
 - 2) 酒田昭彦, 高崎 捷, 武田淳史, 崔 順今, 遠藤泰彦, 千葉 諭 ほか. 肝硬変における実質・間質改築の三次元画像解析. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌1997; 86: 328]
- #### 7. 循環器系病理に関する研究
- 1) 千葉 諭, 遠藤泰彦, 武田淳史, 酒田昭彦, 羽野 寛, 高崎 捷 ほか. 死産児・新生児死亡例の心重量の検討: 心奇形例と非心奇形例との比較. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌1997; 86: 368]
 - 2) 河上牧夫, 豊田智里(東女医大), 鈴木正章, 池上雅博, 原田 徹, 伊東慶悟 ほか. 心筋細胞の部位的 heterogeneity と内分泌機能. 第1回心臓血管内分泌学会. 横浜. 11月. [日本内分泌学会誌1997; 73: 339]
- #### 8. 呼吸器に関する研究
- 1) 原田 徹, 二村 聡, 伊東慶悟, 金網友木子, 池上雅博, 鈴木正章 ほか. 肺癌の帰趨. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌1997; 86: 333]
 - 2) 羽野 寛, 崔 順今, 千葉 諭, 高崎 捷, 牛込新一郎. 間質性肺疾患における血小板由来増殖 (PDGF) 及びそのリセプター発現について. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌1997; 86: 213]
 - 3) 遠藤泰彦, 千葉 諭, 武田淳史, 酒田昭彦, 福永真治, 牛込新一郎. 原発性肺高血圧症における血管変化の形態計測および免疫組織学的検討. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌1997; 86: 337]
- #### 9. がん遺伝子に関する研究
- 1) Kikuchi Y, Sudo A, Mitani H¹, Aizawa S, Hino O¹ (¹Cancer Inst). The presence of modifier gene (s) in renal carcino-genesis in the Eker rat model. 88th Annual Meeting American Association for Cancer Research. San Diego. Apl.
 - 2) 菊地 泰, 樋野興夫(癌研), 藍沢茂雄. 化学発癌によるラット腎腫瘍の原因遺伝子の検討(第1報). 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月.
 - 3) 鷹橋浩幸, 古里征国, 和久井信, 藍沢茂雄. 導管型形質を示す特殊型前立腺癌のホルモンレセプターおよび増殖活性の解析. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌1997; 86: 261]
 - 4) Takahashi H, Ichimiya S¹, Watanabe M², Furusato M, Wakui S, Yatani R² (²Mie Univ), Aizawa S, Nakagawara A¹ (¹Chiba Cancer Cen Res Inst). Mutation and allelotyping analysis of p73

gene in clinical prostatic carcinoma. 89th Annual meeting, American Association for Cancer Research. New Orleans. Mar.

IV. 著 書

- 1) 藍沢茂雄. 泌尿器腫瘍. 中村恭一, 若狭治毅, 桜井勇編. 医系病理学. 東京: 中外医学社; 1997. p. 501-6.
- 2) 山口 裕, 両角国男編. 移植腎病理研究会第1回学術集会記録集. 今日の移植 10 巻. 東京: 日本医学館; 1997.
- 3) 城 謙輔. アミロイドーシス, Fibrillary 腎炎, Immunotactoid 腎症, クリオグロブリン血症. 上田善彦編. 腎臓・尿路系の病理アトラス—基礎から臨床へのメッセージ—. 東京: 医薬ジャーナル社; 1998. p. 205-20.
- 4) Mostofi FK¹, Davis CJ¹ ('AFIP), Sobin LH (WHO), Aizawa S, Delhunt B (Univ Otago), *et al.* World Health Organization, International Histological Classification of Tumours; Histological Typing of Kidney Tumours. Second ed. Berlin: Springer; 1998.
- 5) 牛込新一郎. 線維組織腫瘍, 脂肪性腫瘍, 骨・軟骨の腫瘍. 中村恭一, 若狭治毅, 桜井 勇編. 医系病理学. 東京: 中外医学社; 1997. p. 543-56.
- 6) 牛込新一郎. 骨. 赤木忠厚, 牛込新一郎, 森脇昭介編. 腫瘍病理アトラス—境界病変と鑑別診断—. 東京: 医歯薬出版; 1997. p. 249-68.
- 7) 藍沢茂雄. 腎・尿路. 赤木忠厚, 牛込新一郎, 森脇昭介編. 腫瘍病理アトラス—境界病変と鑑別診断—. 東京: 医歯薬出版; 1997. p. 221-35.
- 8) 牛込新一郎. 関節変性疾患の病理. 福田国彦編. 臨床画像 (4 増刊): 四肢関節と関節脊椎の変性疾患. 東京: メジカルビュー社; 1997. p. 15-22.

V. その他

- 1) 藍沢茂雄, 三杉和章 (横浜市), 海老原善郎 (東医大), 河上牧夫, 松崎 理 (千葉がんセ), 鈴木正章, 宍倉有里. 早期腎癌の診断と特徴に関する臨床病理学的研究. 平成7年度がん・心臓病の基礎的研究事業報告書 1997: 13-25.
- 2) 山口 裕. 尿細管間質・血管. 最新医療ゼミナール. 腎生検の見方と考え方 1997; 944: 1-9.
- 3) 城 謙輔. 腎糸球体沈着症のすべて. 最新医療ゼミナール. 腎生検の見方と考え方 1997; 944: 10-28.

微生物学講座第1

教授: 大野 典也	腫瘍ウイルス学 免疫学, 分子生物学
講師: 中村真理子	ウイルス学, 免疫学
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

ウイルスや細菌の感染症は依然として重要な医学上の問題である。殊に HIV 感染症は異性間感染と母児感染等, 我が国に於いても, 重大な社会問題と成っている。また三剤併用療法の開発により制圧可能かに思われた HIV 感染症は欧米では 50% 以上の症例がこの治療に抵抗性を獲得するに至り, 新しい治療法の開発は愈々必要事項である。

一方, 悪性腫瘍は日本における死亡原因の第一位を占めるに至っている。個人にとっても社会にとっても重要な疾患である。

これらの二つの疾患群に対して, 新しい概念に基づく治療方法に至る方略を確立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 immunodeficiency 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。以上 4 種類のプロジェクトを実施している。

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。

ヒト化 NM01 抗体のウイルス中和活性を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 (ボストン) 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、前臨床試験を完了した。その上で、本年(1997年)12月に米国FDAに対して治験申請を完了した。

FDAの許可を待ってハーバード大学医学部附属ベス・イスラエル-ニューイングランドディーコネス病院に於てグループマン博士の指導のもとで、デズビー博士が責任医師として、適応患者を選定し治験を開始する予定である。

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。

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。実験に使用する源ウイルスの単一性を厳密に保証するために DNA にクローン化されたウイルスを再感染の出来ない細胞 (CD₄⁻) に導入して、感染性ウイルスを得て、実験を開始した。

クローン化 HIV ウイルス株を用いて H9 細胞に感染させ、ウイルスの増殖過程で約 10% 以下のウイルスの感染を可能とする濃度の NM01 抗体を添加し、継代培養を持続した。その結果、78 日から 158 日の間に抵抗性のウイルスの分離に成功した。このエスケープ変異株のゲノムに相補的な DNA を PCR 法によりクローニングし、抗体の中和エピトープである 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。

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 7 年以上に亘って、微生物化学研究所の竹内富雄所長の研究グループ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。この研究活動の結果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 HIV 感染阻害物質：

MK453-SF3 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 の感染を阻害するが、正常の細胞への毒性は極めて低い化合物である。この新規阻害物質の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 500 低分子物質であることを明らかにした。更に、本物質はウイルスの宿主細胞に対する感染、ことにウイルスの侵入過程を阻害していることを明らかにした。

最近の知見から HIV は宿主細胞に感染する場合にはまず宿主の CD4 分子に結合しさらにコリセプターとして、キモカインリセプターを介して侵入することが明らかにされつつある。現在までの MK453-SF3 の研究結果はウイルスとキモカインリセプターとの結合を阻害する事を強く示唆している。直接的にこのことが証明できれば全く新しい機構による HIV 感染阻害物質の発見である。

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 プロモーターにレポーター遺伝子として b ガラクトシダーゼ遺伝子を結合した DNA をアデノ・ウイルスベクターに組み込みラットの脳腫瘍の実験系で検討した。対象として用いた CMV プロモーターでは、脳全野に b ガラクトシダーゼ遺伝子が発現していた。これに対して、EGR-1 プロモーターの場合には放射線照射に対応して腫瘍部位に局在して導入遺伝子が発現していることが証明された。

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こ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ことを明らかにした。

3. リポソ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ポソームによる遺伝子 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。この方法の有効性を確認する目的で、東京慈恵会医科大学付属病院を含む多施設に於ける臨床試験を実施し、これを完了した。SD 系のラット Crj (CD), 8~10 週令の雄に黄色ブドウ球菌を感染させる実験系で、血液培養との比較した結果血液培養で陰性となる 24 時間後は勿論 48 時間後での検出も可能であった。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) Takahashi T, Namiki Y, Ohno T. Induction of the Suicide HSV-TK Gene by Activation of the Egr-1 Promoter with Radioisotopes. *Human Gene Therapy* 1997; 8(7): 827-33.
- 2) Yoshida K, Nakamura M, Ohno T. Mutations of the HIV type 1 V3 loop under selection pressure with neutralizing monoclonal antibody NM-01. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 1997; 13: 1283-90
- 3) Tanaka T, Manome Y, Wen P, Kufe DW, Fine HA. Viral vector-mediated transduction of a modified platelet factor 4 cDNA inhibits angiogenesis and tumor growth. *Nature Medicine.* 1997; 3: 437-42.
- 4) Parr MJ, Manome Y, Tanaka T, Wen P, Kufe DW, Kaelin Jr. WG, Fine HA. Tumor-selective transgene expression in vivo mediated by an E2F-responsive adenoviral vector. *Nature Medicine.* 1997; 3: 1145-9.
- 5) Gong J, Chen L, Chen D, Kashiwaba M, Manome Y, Tanaka T, Kufe DW. Induction of antigen-specific antitumor immunity with adenovirus-transduced dendritic cells. *Gene Therapy* 1997; 4: 1023-8.
- 6) Utsunomiya Y, Imasawa T, Hirano K, Ishikawa Y, Kawamura T, Nagasawa R, *et al.* Bacterial superantigen enhances cytokine production by T helper2(Th2) cells and modifies glomerular lesions in experimental IgA nephropathy. *Clinical Experimental Nephrology* 1997; 1: 83-91.

II. 総 説

- 1) 馬目佳信, 国枝武彦, 高橋 珠, 大野典也. 射線感受性 *egr-1* プロモーターを用いた癌遺伝子治療, 肝胆腫瘍. 1997; 34(4): 439-47.
- 2) 馬目佳信. 悪性腫瘍—特に脳腫瘍—に対する遺伝子治療法の開発. 血液・免疫・腫瘍. 1997; 2(3): 71-6.
- 3) 馬目佳信, 大野典也. 放射線感受性プロモーターを用いた遺伝子治療. 血液・腫瘍科. 1997; 35: 299-306.
- 4) 長澤龍司, 今澤俊之, 丸山直記. リンパ球の抑制性レセプター. *Immunology Frontier*. 1997; 7(3): 145-51.
- 5) 長澤龍司, 今澤俊之, 丸山直記. NK 細胞と認識分子. *Mebio*. 1997; 14(7): 52-6.
- 6) 長澤龍司, 今澤俊之, 丸山直記. NK 細胞のレセプターとリガンド. 感染. 炎症. 免疫. 1997; 27(3): 20-8.

III. 学会発表

- 1) Tanaka T, Manome Y, Wen PY, Cao Y, Kufe DW, Folkman J, Fine HA. Retroviral and adenoviral mediated angiostatin cDNA inhibits angiogenesis and tumor growth. The 88th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. San Diego. Apr.
- 2) Tanaka T, Manome Y, Wen PY, Kufe DW, Fine HA. Retroviral-mediated transduction of angiogenesis inhibitor genes inhibits angiogenesis and tumor growth. The 3rd Annual meeting of The Japan Society of gene therapy, Tokyo. May.
- 3) Tanaka T, Manome Y, Wen PY, Kufe DW, Fine HA. "Anti-endothelial" gene therapy using platelet factor 4 and angiostatin mediated by adenoviral vectors. The 3rd Annual meeting of the Japan Society of gene therapy, Tokyo. May.
- 4) Iwano K, Manome Y, Kawahara K, Uchiyama H, Mochizuki S, Ohno T. Adenoviral gene therapy with dCK/ara-C system for vascular smooth muscle proliferation after arterial injury. The 3rd Annual meeting of the Japan Society of gene therapy, Tokyo. May.
- 5) 今澤俊之, 宇都宮保典, 川村哲也, 酒井紀, 長澤龍司, 大野典也ほか. IgA 腎症自然発症 ddY マウスの腎症の成因に関する同種骨髄移植による検討. 第 40 回日本腎臓病学会. 新潟. 5 月.
- 6) 渡辺美智子, 千種美好, 鎌田美乃里, 斎藤三郎, 石岡憲昭, 大野典也ほか. SCID-Mouse 移植胃癌細胞に対する B7-1, IL-2 遺伝子導入細胞刺激ヒト自己リンパ球の腫瘍抑制効果. 第 56 回日本癌学会総会. 京都. 9 月.

- 7) 田中俊英, 馬目佳信, 阿部俊昭, Kufe DW, Fine HA. 特別ワークショップ Angiogenesis targeted gene therapy by angiostatin cDNA. 第 56 回日本脳神経外科学総会. 大阪. 10 月.
- 8) 大野典也. 遺伝子治療の展望. 第 11 回日本エム・イー学会秋季大会. 東京. 11 月.
- 9) Imasawa T, Nagasawa R, Utsunomiya Y, Kawamura T, Ohno T, Sakai O, *et al.* Etiopathogenesis of IgA nephropathy may lie in disordered hemopoietic stem cells. 30th Annual Meeting, The American Society of Nephrology. San Antonio. Nov.
- 10) 今澤俊之, 宇都宮保典, 川村哲也, 細谷龍男, 酒井紀, 大野典也ほか. IgA 腎症の成因における骨髄幹細胞異常の関与について. 第 21 回 IgA 腎症研究会—平成 9 年度 IgA 腎症研究会研究助成報告—. 東京. 1 月
- 11) 岩野圭二, 望月正武, 馬目佳信, 大野典也. ラット頸動脈バルーン障害モデルにおけるアデノウイルスベクターを用いた cytochrome P450 自殺遺伝子の血管平滑筋増殖抑制効果. 第 62 回日本循環器学会総会—学術集会. 東京. 3 月.

微生物学講座第2

教授：益田 昭吾 黄色ブドウ球菌学
助教授：関 啓子 黄色ブドウ球菌学
講師：櫻田 純次 黄色ブドウ球菌学

研究概要

I. 黄色ブドウ球菌の病原性に関する検討

1. NIH/3T3細胞(3T3細胞)による黄色ブドウ球菌の取り込みに関与する物質

NIH/3T3細胞(3T3細胞)による黄色ブドウ球菌の取り込みに関与する物質について、昨年引き続き検索を行った。おもにアトピー性皮膚炎病巣から分離した *S. aureus* A151株を用い、フィブロネクチン、ラミニン、ヒトロネクチンなどのいわゆる細胞外マトリックス(ECM)に焦点をあてて検討した。これらのECMに対する抗体であらかじめ細胞を処理しておくことで菌の取り込みが低下した。一方、菌や細胞をこれらのECMで前処理しておくことで取り込みが亢進したが、3T3細胞に取り込まれにくいことが既に確認されている *S. epidermidis* や *S. saprophyticus* に対してはこのような効果が全く認められなかった。

ブドウ球菌の中でも黄色ブドウ球菌だけが特異的に3T3細胞に取り込まれやすいという事実と黄色ブドウ球菌が高い病原性を示すこととの間にどのような関連があるのかは大変興味深く、さらに検討中である。

2. 黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖

黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖機構を解明する目的で、BALB/3T3細胞に取り込まれた黄色ブドウ球菌の生存に対する腫瘍細胞の影響を *in vitro* で検討した。まず、BALB/3T3細胞と黄色ブドウ球菌 Cowan I株の clone AP332を1時間培養して細胞に菌を取り込ませ、細胞に取り込まれなかった菌をマウス好中球または lysostaphin で殺菌した。その後も好中球または lysostaphin 存在下で Ehrlich 腹水癌細胞を加えて培養を続けた。BALB/3T3細胞内の菌数は、腫瘍細胞を加えない場合はほぼ横這いだが、腫瘍細胞を加えた場合は6時間後には2~5倍に増加した。また、生きている腫瘍細胞の代わりに加熱した死細胞を用いても同様の結果が得られた。

3. BALB/3T3細胞内での黄色ブドウ球菌の動態

BALB/3T3細胞に取り込まれた後の黄色ブドウ球菌の動態について検討した。まず、BALB/3T3細胞と黄色ブドウ球菌 Cowan I株の clone AP332を1時間培養して細胞に菌を取り込ませ、細胞に取り込まれなかった菌を lysostaphin (1.25 μ g/ml) で30分間殺菌し、その後も lysostaphin 存在下で培養を続けた。細胞内菌数は21時間後までほぼ横這いだった。21時間培養後のサンプルをギムザ染色して観察したところ、菌を取り込んだ細胞の殆どは正常な形態を保っていたが、ごく一部の細胞は apoptosis に類似した形態変化を起こしていた。

TUNEL法で核DNAの断片化を検出したところ、菌を取り込んだ細胞では0.5%が陽性で、対照の菌を取り込んでいない細胞の0.1%に比べ有意に高かった。この結果から、ごく一部ではあるが、黄色ブドウ球菌がそれを取り込んだBALB/3T3細胞に apoptosis を誘導したものと思われた。

II. 食菌ブランク法を利用した白血球貪食能の検討

II. 食菌ブランク法を利用した白血球貪食能の検討

医学科4年生の研究室配属で標記のテーマについて実験を行った。

1. 保存血における白血球貪食能の経日的変化

健康成人のヘパリン加血を通常用いられている保存液中で冷蔵保存し、白血球貪食能の変移を観察した。その結果、白血球数は保存後5日までに緩やかに減少したが、貪食能は2日間の間に激減した。

2. 頻回採血と食菌ブランクの形態との関連

同一部位から頻回採血をすると食菌ブランクの形態が変化することをヒトの血液で経験しており、従来から問題となっていた。本研究ではウサギを用いて食菌ブランクの形態変化と血小板との関わりについて検討した。動物による個体差があり、頻回採血を行っても必ずしも血小板数の増加が認められたわけではなかったが、血小板が著しく増加したときには、白血球がブランク辺縁に輪状に配列する「ふちどりブランク」が観察され、ふちどりブランクの形成と血小板数の増加との間には何らかの相関があると思われた。血小板が凝集している場合にその数が正確に把握できるかどうかということと、実験動物の選択などが今後の課題として残された。

III. マクロファージによるブドウ球菌の貪食における血清フィブロネクチンの作用

マクロファージによるブドウ球菌の貪食において、黄色ブドウ球菌 Cowan Iでは血清フィブロネクチンを加えることによって貪食数の増加が見られるのに対し、コアグラゼ陰性ブドウ球菌(臨床分離株 *S. saprophyticus* 10312, *S. epidermidis* 10323)の

場合にはフィブロネクチンによる貪食の亢進作用は全く認められない。いずれのブドウ球菌も fibronectin-binding protein (FnBP) の遺伝子 *fnb* を保有することが PCR の結果から明らかになっており、また、フィブロネクチンによるウエストウエスタンの結果から、いずれも FnBP を発現していると考えられる。

さらに、各菌に対するフィブロネクチンの結合親和性および最大結合数について予備的な検討を行ったところ、いずれの菌に対してもほぼ同程度の結合定数・最大結合数が得られた。これらの結果は、血清フィブロネクチンがこれら3種の菌に同様に結合するのにも関わらず、Cowan I のみがフィブロネクチンによってマクロファージの貪食を受けやくなることを示している。

FnBP A-領域は、FnBP 分子のほぼ半分を占める菌体外領域であるが、その機能は明らかではない。上記3種の菌の FnBP A-領域について PCR による検討を行ったところ、Cowan I と他の2種のコアグラマーゼ陰性ブドウ球菌とで、この領域の構造が異なることを示唆する結果が得られた。この相違が菌に結合したフィブロネクチンとマクロファージ上のフィブロネクチン受容体との相互作用に影響している可能性が考えられる。

IV. 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B に対するリコンビナントファージ抗体の作製

エンテロトキシンの病原性因子としての働きを検討するために、ファルマシアバイオテック社より発売されたリコンビナントファージ抗体システムに、2, 3の工夫を加え、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B (SEB) に対するモノクローナルファージ抗体を作製した。

SEB は小田の方法に準じて精製した。Balb/c マウスを SEB で免疫し、脾臓細胞をとり、SEB をコートした培養用フラスコ中、CO₂ インキュベーターで一晩培養し、フラスコに吸着した B 細胞を ISOGEN (和光純薬) で処理して、総 RNA を抽出し、キットに付属されている H 鎖 V 領域増幅プライマーと L 鎖同プライマーを用い RT-PCR でそれぞれの V 領域の遺伝子 DNA を増幅し、電気泳動ゲルより DNA を切り出し、抽出した。キット付属のリンカーでこれら H 鎖と L 鎖の V 領域の遺伝子 DNA をつなぎ、ファジミド pCANTAB5E の g3p 遺伝子の途中にこの DNA を挿入し、*E. coli* TG1 (F⁺) にトランスフォームさせた。この大腸菌に M13K07 ヘルパーファージを感染させ、アンピシリン

、カナマイシンを加えた BHI で増菌と共にファージ抗体を作らせた。これを遠心し、上清をフィルター (0.45 μm) に通し、SEB コートした培養用フラスコに吸着するファージをセレクトし、再び TG1 に感染させ、アンピシリンを含む平板培地でコロニーに分離させた。コロニーごとにヘルパーファージを感染させ、モノクローナルなファージ抗体を作らせ、ELISA で SEB を認識するモノクローナルファージ抗体を確認した。また、別のセレクション法として、微量の SEB に調製したファージを加え、そこにデンカ生研の SEB 検出用の感作ラテックスを加え、SEB と SEB に結合したファージ抗体と感作ラテックスを共沈させ、十分に洗浄したのち、TG1 に沈殿物中のファージを感作させ、同様に抗 SEB モノクローナルファージ抗体を検索する方法も行った。結果として ELISA 陽性の抗 SEB モノクローナルファージ抗体数クローンが得られた。感作ラテックスを用いたセレクションでは通常の方法の数十倍の効率で、SEB に対するモノクローナルファージ抗体が得られた。これらのファージ抗体はウェスタンブロットで SEB を認識することが確認できた。黄色ブドウ球菌が産生する特異的毒素であるエンテロトキシンの生物学的意義を調べる一環として、これまで、確実にモノクローナルな SEB に対するファージ抗体が得られた。今後、種々の抗体クローンを調製して、抗体および、エンテロトキシンの諸性質を検討する予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 白井あけ美, 村井美代, 関 啓子. 黄色ブドウ球菌と線維芽細胞間の相互作用に関する基礎的解析一付着と取り込みに関わる菌体表面物質の検索一. 慈恵医大誌 1997; 112: 469-78.

II. 総説

- 1) 小林和夫, 進士ひとみ. 細菌感染症. 臨床免疫 1998; 30: 207-13.

III. 学会発表

- 1) 関 啓子, 櫻田純次, 進士ひとみ, 村井美代, 益田昭吾. NIH/3T3 細胞の黄色ブドウ球菌に対する取り込み能について. 第 11 回 Bacterial Adherence 研究会. 福岡. 7月.
- 2) 櫻田純次, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B に対するリコンビナントファージ抗体の作製. 第 42 回ブドウ球菌研究会. 倉敷. 9月. [臨床と微生物

1998; 25: 241]

- 3) 村井美代, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖—腫瘍細胞の役割について—. 第42回ブドウ球菌研究会. 倉敷. 9月. [臨床と微生物1998; 25: 242]
- 4) 進士ひとみ, 益田昭吾. 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)の貪食におけるフィブロネクチンの作用の相違. 第42回ブドウ球菌研究会. 倉敷. 9月. [臨床と微生物1998; 25: 242-3]
- 5) 関 啓子, 益田昭吾. NIH/3T3細胞の黄色ブドウ球菌取り込みに関与する物質について. 第42回ブドウ球菌研究会. 倉敷. 9月[臨床と微生物1998; 25: 243-4].
- 6) 進士ひとみ, 益田昭吾. 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)の貪食におけるフィブロネクチンの作用. 第27回日本免疫学会総会・学術集会. 札幌. 10月.
- 7) 村井美代, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖について: 特に Ehrlich 腹水癌細胞誘導腹水由来好中球の貪食・殺菌能との関連. 第27回日本免疫学会総会・学術集会. 札幌. 10月.
- 8) 櫻田純次, 関 啓子, 進士ひとみ, 村井美代, 館英実, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌エンテロトキシンBに対するモノクローナルファージ抗体の作製. 第114回成医会総会. 東京. 10月. [慈恵医大誌1997; 112: 599]

環境保健医学講座

- 教授: 清水 英佑 職業性および環境化学物質の発癌性, 変異原性および磁場の生体影響
助教授: 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. 培養細胞を用いた小核試験による大気汚染物質の検討

大気汚染物質の変異原性のモニタリングには、従来サルモネラ菌を用いる Ames 試験が用いられてきた。しかし、人への健康影響評価法としては、人により近いゲノム構造を持つ動物細胞での変異原・癌原性試験を併用することも必要である。今年度は、北海道・札幌にて4月に採取した大気浮遊粉塵抽出物について Chinese hamster lung fibroblast (CHL) 細胞を用いた *in vitro* 小核試験を行った結果、短時間処理および連続処理のいずれにおいても小核の誘発は対照群と比較して高くなり、大気汚染物質の変異原性試験による評価が可能であることが明らかとなった。今後もさらに検討を行う予定である。

2. 培養アストロサイト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用いた小核試験の確立を行っている。Mitomycin C, vincristine および代謝活性化を必要とする cyclophosphamide 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. 肝細胞による毒性物質代謝の検討

接着性細胞の高密度三次元培養が可能となったラジアルフロー型バイオリクターを用いて、肝細胞株を培養することによる、解毒代謝能の検討、特に、解毒の中心となる酵素チトクローム P450 やカルボキシエステラーゼ活性の評価を行った。

4. 培養ヒト肝細胞株を用いた肝腫瘍誘発物質の検索

ヒト由来細胞を用いた染色体異常試験方法は殆どない。そこで我々は、ヒト腫瘍化肝細胞(FLC-4)を用いて化学物質の小核誘発能を検討した。実験には、

2% ヒト血清を添加した ASF104 培養液を用いた。FLC-4 の doubling time を測定したところ約 15.9 時間と計算された。そこで、FLC-4 細胞に mitomycin C (MMC) を 24~72 時間曝露した。対照群の FLC-4 細胞中の小核誘発頻度は約 1.0% であった。MMC 処置群では、曝露後 48 時間目で最も小核誘発頻度が高く、用量と小核誘発頻度の間に相関関係が認められた。さらに、作用機序の異なる抗癌剤 (MMC, vincristin, tegafur, cyclophosphamide) 全てが FLC-4 に小核を誘発することを明らかにした。また、動物に肝癌を誘発し、動物肝のみで小核誘発が認められている物質 (dimethyl-nitrosamine, diethylnitrosamine, dibutyl-nitrosamine) も代謝活性化法を用いなくて陽性となった。本試験法は、肝癌を誘発する物質のスクリーニング法としての有用性が期待できる。

5. DNA 損傷

環境化学物質、その他の環境要因の遺伝毒性を生細胞中のゲノム DNA 損傷量、および、その修復程度の両面からみる研究を進めている。DNA 損傷の程度は、DNA 鎖切断を指標とし、電気泳動像のデンストグラムから平均分子長を求め、損傷量を見積もる解析方法で検出される。これまでに、ゲノム DNA 損傷量検出系の作製を最終的な目的として、単離 DNA を用い cell free system の作製を試みた。

II. *In vivo* 試験について

1. コカインの体温に与える影響

コカイン乱用が社会問題になっているため、コカインの毒性を体温に着目し、飲酒との併用による影響を検討した。コカイン及びエタノールをラットに投与して経時的に直腸温を測定すると、コカインとエタノールの同時投与群では、コカイン投与量に比例してエタノール単独投与群より直腸温が低下した。

2. アヘン又はヘロイン使用者の尿中代謝物の分析

アヘン又はヘロイン使用者の尿中代謝物を分析し摂取薬物を特定することを目的とし、モルヒネとコデインが尿中代謝物として検出されるケースを想定して、モルモットを用いた薬物投与実験を行った。それぞれの尿から検出されたモルヒネとコデインのガスクロマトグラフィー/質量分析法によるクロマトパターンを検討した結果、薬物投与後 6 時間までは摂取薬物の推定が可能であった。

III. 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。

IV. 国際保健

本年は熱帯医学講座と共同で外務省巡回医師団に参加し、ベトナム、ミャンマー、ラオスの 3 ヶ国を訪問し在留邦人の健康相談を行うとともに健康問題の聞き取り調査を行った。その結果、青年層および家族の健康管理が不十分であることが示唆された。

V. 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。発症年齢と予後の関係では、思春期以降の発症例の予後は不良であった。

VI. 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。昭和 52 年から昭和 61 年までは飯館村比叢地区、昭和 62 年以降は同村佐須地区にて環境保健医学講座及び慈恵医大並びに慈恵看護専門学校の学生達と活動を行ってきた。佐須地区 10 年間での健康診査受診者の血清脂質値と住民の意識の変化に改善傾向がみられ、また健診受診率の上昇がみられた。

VII. 有機溶剤による神経毒性

有機溶剤の中樞神経系への影響を評価するため、

筋電図を用いた視覚反応時間の測定法を開発し、有機溶剤曝露労働者に対してその影響を調査した。ノルマルヘキサンとアセトンの混合曝露においてそれぞれの影響評価に有効であることが示された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 縣 俊彦, 西村理明, 浅尾啓子, 清水英佑, 新村真人, 大塚藤男(筑波大) ほか. 非回答集団を考慮したNF1の有病率推計. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 1997: 5-9.
- 2) 縣 俊彦, 西村理明, 浅尾啓子, 清水英佑, 新村真人, 大塚藤男(筑波大) ほか. NF1患者のQOLと臨床症状に関する基礎的研究. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成8年度研究業績 1997: 10-4.
- 3) 縣 俊彦, 西村理明, 浅尾啓子, 清水英佑, 新村真人, 大塚藤男(筑波大) ほか. Linear logistic regression modelにおけるsmoothing効果の検討. 第16回SASユーザー会研究論文集 1997: 129-36.
- 4) 縣 俊彦. コンピュータ用語, 生物統計用語のヒエラルキカルクラスタリング. 第17回医療情報学連合大会論文集 1997: 17: 560-1.
- 5) 縣 俊彦. 神経線維腫瘍1 (NF1) の遺伝形式・家族歴に関する研究. 医学と生物学 1997; 135: 17-21.
- 6) 縣 俊彦. NF1 (神経線維腫瘍1, レックリングハウゼン病) 患者の疫学特性とQOLに関する研究. 医学と生物学 1997; 135: 93-7.
- 7) 橋本修二(東大), 川村 孝, 大野良之(名古屋大), 縣 俊彦, 大塚藤男(筑波大). 神経線維腫瘍1の定点モニタリング—研究計画—. 厚生省特定疾患難病の疫学研究班平成8年度研究業績 1997: 41-3.
- 8) 門倉真人. システムエンジニアの仕事上のストレス—について—他職種との比較を中心に—. 産業衛誌 1997; 39: 169-77.
- 9) Kawada M, Nagamori S, Aizaki H, Fukaya K, Niiya M, Matsuura T, *et al.* Massive culture of human liver cancer cells in a newly developed radial flow bioreactor system: Ultrafine structure of functionally-enhanced hepatocarcinoma cell lines. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1998; 34: 109-15.
- 10) Suzuki Y, Shimizu H, Kim SU (Univ British Columbia). Induction of micronucleus in NSC19 motoneuron cell line by genotoxic chemicals. *Neurotoxicology* 1997; 18: 325-30.
- 11) Watanabe Y, Nakagawa M (Railway Technical Inst), Miyakoshi Y. Enhancement of lipid peroxidation in the liver of mice exposed to magnetic

fields. *Ind Health* 1997; 35: 285-90.

II. 総説

- 1) 縣 俊彦, 清水英佑. シックビル症候群・最近の産業医学に関する文献の紹介. 産業医学ジャーナル 1997; 20: 98-102.
- 2) 縣 俊彦. Evidence-based medicine. 臨床医 1997; 23: 1104-6.
- 3) 縣 俊彦. 臨床疫学. 臨床医 1997; 23: 1266-9.
- 4) 縣 俊彦. 医学判断学. 臨床医 1997; 23: 1413-7.
- 5) 縣 俊彦. 質問紙調査. 臨床医 1997; 23: 2032-7.
- 6) 縣 俊彦, 浅尾啓子. メタアナリシス. 臨床医 1997; 23: 2178-83.
- 7) 縣 俊彦. 無作為化比較試験 (randomized controlled trial). 臨床医 1997; 23: 2340-6.
- 8) 縣 俊彦. 生命表解析. 臨床医 1998; 24: 137-41.
- 9) 縣 俊彦. 多変量解析. 臨床医 1998; 24: 300-8.
- 10) 縣 俊彦, 浅尾啓子. 批判的論文の読み方. 臨床医 1998; 24: 480-4.
- 11) 浅尾啓子, 佐野浩斎, 松島雅人. 青年糖尿病. 日本臨床 1997; 55 (suppl): 612-9.
- 12) 浅尾啓子, 田嶋尚子. インスリン非依存型糖尿病はどこまで予防できるか, またその方法は. *Medical Practice* 1998; 15: 101-5.
- 13) 清水英佑. 電磁場の生体への影響. 総合臨床 1997; 46: 2401-2.
- 14) 鈴木勇司, 清水英佑. 磁場の変異原性・癌原性. 環境変異原研究 1997; 19: 49-53.
- 15) 鈴木勇司, 清水英佑. 磁場のヒトへの発癌リスク—疫学調査による知見—. 産業医学ジャーナル 1997; 20: 61-3.

III. 学会発表

- 1) 小川康恭, 清水英佑. 有機溶剤の血中濃度と視覚反応時間の関係. 第70回日本産業衛生学会総会. 富山. 4月.
- 2) 高尾淑子, 小川康恭, 清水英佑. 空調設備会社勤務労働者のストレス度と健康. 第70回日本産業衛生学会総会. 富山. 4月.
- 3) 鈴木勇司, 宮越雄一, 清水英佑, 金 承業(プリティシュコロンビア大). 脳腫瘍誘発物質のスクリーニング法の検討—培養神経芽細胞腫を用いた小核試験—. 第70回日本産業衛生学会総会. 富山. 4月.
- 4) 富山吉光¹, 安藤皓章¹, 鈴木勇司, 吉田吏江, 小川康恭, 清水英佑 (¹警視庁科学捜査研究所). 四塩化炭素と覚せい剤の生体に対する相互作用について. 第67回日本衛生学会. 東京. 4月.
- 5) 浅尾啓子, 松島雅人, 縣 俊彦, 清水英佑, 清水佳苗, 田嶋尚子 ほか. 糖尿病患者の非外傷性下肢切断発

- 生率—Capture-Recapture 法の応用—。第 40 回日本糖尿病学会年次学術集会。東京。5 月。
- 6) 清水英佑, 福本正勝, 宮越雄一, 蝦名聡子。卒前教育における地域保健活動の評価。第 20 回日本プライマリ・ケア学会。東京。6 月。
- 7) 福本正勝, 宮越雄一, 保坂大輔, 小田原俊一, 金森清美, 清水英佑 ほか。地域医療活動における受診行動に関する検討。第 20 回日本プライマリ・ケア学会。東京。6 月。
- 8) 宮越雄一, 福本正勝, 保坂大輔, 小田原俊一, 清水英佑, 佐藤公子 ほか。福島県の一地区における高脂血症改善の試み。第 20 回日本プライマリ・ケア学会。東京。6 月。
- 9) Asao K, Matsushima M, Agata T, Shimizu H, Shimizu K, Tajima N, *et al.* Low incidence of non-traumatic lower extremity amputation in Japan. International Diabetes Epidemiology Group Symposium. Savonlinna. 7 月。
- 10) Agata T, Niimura M, Ohtsuka F, Ohno Y, Takagi H, Inaba Y. A family study of neurofibromatosis 1 in Japan. 14th European meeting of International Epidemiological Association. Munster. September.
- 11) 縣 俊彦, 西村理明, 浅尾啓子, 清水英佑, 新村真人, 大塚藤男 (筑波大) ほか。Linear logistic regression model における smoothing 効果の検討。第 16 回 SAS ユーザー会総会。東京。9 月。
- 12) 川田雅昭。(パネルディスカッション)人工肝補助装置を用いた肝解毒機能の検討。第 1 回日本肝臓学会大会。盛岡。10 月。
- 13) 縣 俊彦, 高木廣文, 稲葉 裕, 柳 修平。結節性硬化症患者の ADL の研究。第 62 回日本民族衛生学会。前橋。11 月。
- 14) 縣 俊彦。コンピュータ用語, 生物統計用語のヒエラルキカルクラスタリング。第 17 回医療情報学連合大会。神戸。11 月。
- 15) 清水英佑, 宮越雄一, 鈴木勇司。培養アストロサイトをを用いた小核試験法の検討。第 26 回日本環境変異原学会。秦野。12 月。
- 16) 鈴木勇司, 川田雅昭, 宮越雄一, 永森静志, 清水英佑。培養ヒト肝細胞を用いた小核試験。第 26 回日本環境変異原学会。秦野。12 月。
- 17) 清水英佑, 関 良子, 松本 寛, 鈴木勇司, 佐藤洋。培養細胞を用いた小核試験による大気汚染物質の検討。日本環境変異原学会第 26 回大会。秦野。12 月。
- 18) 宮元礼生奈, 鈴木勇司, 安藤皓章, 清水英佑。尿中代謝物分析によるアヘン又はヘロイン摂取の推定。第 68 回日本衛生学会総会。岡山。3 月。
- 19) Ogawa Y, Shimizu H, Kim SU. Comparing the effects of platinum related chemicals. Society of Toxicology 37th Annual Meeting. Seattle. Mar.
- 20) Yoshida R, Oikawa S (Mie University), Ogawa Y, Shimizu H. Oxidative DNA damage and mutation induced by p-aminophenol in the presence of metal. 37th Annual meeting of Society of Toxicology. Seattle. Mar.

IV. 著 書

- 1) 縣 俊彦。やさしい栄養・生活統計学。東京：南江堂；1997。
- 2) 縣 俊彦。基礎医学統計学・その医学研究への応用。東京：中外医学社；1997。
- 3) 浅尾啓子, 田嶋尚子。インスリン依存型糖尿病。河盛隆造, 吉川隆一, 阿部隆三編。キーワード 1997-'98 糖尿病。東京：先端医学社；1998。：24-5。
- 4) 清水英佑。水をめぐる 21 世紀の危機—アジア人口を焦点として—。水と健康。東京：アジア人口・開発協会；1998；3：103-14。
- 5) Shimizu H. Water and health. In: Water crisis in the twenty-first century—prospect of Asian population and development—。Tokyo: Asian Population and Development Agency；1998。：115-29。
- 6) 田嶋尚子, 浅尾啓子。内科医からみた小児糖尿病。糖尿病学の進歩 1997；31：169-4。

V. その他

- 1) 田嶋尚子, 浅尾啓子。第 16 回国際糖尿病会議から学ぶ③—International Diabetes Epidemiology Group (IDEG) シンポジウム。Diabetes Journal (糖尿病と代謝) 1998；26：47-9。
- 2) 清水英佑。電磁波などの被曝。ドクターサロン増刊号上 1997：32-8。
- 3) 清水英佑。最先端科学と労働衛生。労働衛生 1997；442：15-7。
- 4) 清水英佑。職業癌対策と化学物質管理。医報とやま 1997；205：20-3。
- 5) 清水英佑 ほか。生体外小核試験の標準的手法に関する研究。平成 8 年度労働省委託研究報告。平成 9 年 3 月。

法医学講座

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. 乳幼児突然死

乳幼児突然死剖検例について全国各大学にアンケート調査を行い，乳幼児突然死剖検例の実態を疫学的に調査中である。また，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。

2. プロスタグランジン類及びトロンボキサン類(PGs)は様々な疾患，とりわけ，心臓性疾患の病態において重要な役割を担っている。原因不明の突然死やSIDSに関する研究を進めるうえで，死体血漿および髄液中の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。

3. 交通外傷分析

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。そこで，交通事故死剖検例に解剖学的重症度評価法であるAbbreviated injury scale(AIS-90)およびInjury severity score(ISS)を適用し，剖検所見からこれらの概算値を算出し，受傷形態，医療内容等を併せて疫学的に検討している。本年度は二輪車交通事故死例では頭頸部損傷とヘルメット着用の有無に焦点を合わせ，乗車用ヘルメットの防御効果について外傷分析の側面から疫学的検討を行った。

4. 精神病患者急死例の検討

内因性急死および外因死の剖検例から死亡者が生前に何らかの精神病患者と診断されていた例を抽出し，詳細な剖検，病理組織学的検査ならびに生前の生活状況，臨床経過などから疫学的検討を行った。その結果，精神病患者は不慮の外因死が多いこと，死亡直前にも関わらず，自覚的愁訴に乏しいことが判明した。また，精神科医療施設内での突然死例では，ほとんどの例で臨床診断と剖検診断が一致していなかった。

5. 法医剖検例における脳の免疫組織化学的研究
法医剖検例の脳について，ニューロン特異的エノラーゼの動向について免疫組織化学的に検討している。特に頭部外傷，急性窒息，乳幼児突然死例を中心に，法医病理学的診断や生前の病態解析への応用の可能性について検討している。

6. 体格と心重量についての研究

生前の心臓に対する負荷を推定する目的で，剖検時に計測した心重量を用いて心肥大度を評価している。そのためには，個人の体格に応じた正常心重量を定義することが要求される。外因死剖検例のなかから病歴のない健常者を対象に，心重量と体格との関係を検討し，正常心重量早見表の作成を行っている。

7. 体格と腸間膜脂肪について

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することができる。しかし現在までのところ，腸間膜脂肪量を解剖学的に直接定量する試みはされていない。そこで成人の法医剖検例について腸間膜脂肪厚，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，本研究は本学解剖学講座第一山下廣教授，加藤征教授との共同研究である。

8. 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。

II. 法医中毒学

1. 液化天然ガス(LPG)中毒

ガスパン遊びにより死亡したと考えられる液化天然ガス(LPG)中毒剖検例3例を経験した。これらの剖検所見では急死の所見を認め，剖検時に採取された試料(血液，胃内容，諸臓器など)からGCあるいはGC/MSにより，LPGの成分であるプロパン，n-ブタン，iso-ブタンを検出し，死因はLPG中毒と診断された。

2. 薬毒物中毒剖検例の分析

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・定量分析の新しい方法について検討した。

III. DNA 分析

1. 心筋ミトコンドリア DNA (mtDNA) の欠失について

当教室剖検例の心筋および胸筋の DNA を用い、筋組織ミトコンドリア DNA (mtDNA) の 4.977 kb の欠失 (5.0 del) 及び 7.436 kb の欠失 (7.4 del) について検索した結果、これらの欠失の存在と年齢との間には強い相関が認められた。一方、心臓突然死と欠失との間には有意な関係は見いだせなかった。また、心筋と胸筋との間で 5.0 del はほとんどの検体で同時に存在しており、これは 7.4 del とは異なった傾向を示した。さらに、心筋では 5.0 del と 7.4 del がほぼ同時に出現していた。

2. Human myelin protein gene に存在する STR 多型の分析

Human myelin protein gene の STR 多型について、既存の報告 (Locus A, Locus B) よりさらに下流に存在する 4 塩基繰り返しの多型について、シーケンスレベルでアレルの解析を試みた。

IV. 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、肥大心、脳内出血、脳挫傷、頭部射創、頸椎・頸随損傷、刺創等の三次元的定量解析等の剖検例に応用した。また、死体全身の三次元的構築についても研究している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 一杉正仁, 北村 修, 重田聡男, 高津光洋, 吉野 靖, 大槻政弘. イレウスによる急死例の検討. 日法医誌 1997; 51: 423-9.
- 2) 鈴木直樹, 服部麻木, 江積 剛, 内山明彦, 高津光洋. Interactive imaging による VR 手術シミュレーションシステム—特に内視鏡手術へのバーチャル手術システムの適応について. 3 次元画像コンファレンス '97 講演論文集 1997; 291-5.

- 3) 高津光洋. 高次元画像解析法の法医学への応用. Medical Imaging Technology 1997; 15: 311-4.
- 4) 江積 剛, 内山明彦, 高津光洋, 鈴木直樹. Force feedback 機能を目的とした弾性臓器モデルの構築. 3 次元画像コンファレンス '97 講演論文集 1997; 71-4.
- 5) Suzuki N, Ezumi T, Hattori A, Takatsu A. Virtual surgery system for interactive surgical simulation. ICAT '97 1997; 129-34.
- 6) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A, Ezumi T, Oda S, Yanai T, *et al.* Application of visualized human body as a 4D anatomical atlas. ICAT '97 1997; 135-40.
- 7) Ezumi T, Suzuki N, Takatsu A, Kumano T, Ikemoto A, Adachi Y, *et al.* An elastic organ model for force feedback manipulation and real-time surgical simulation. ICAT '97 1997; 115-21.
- 8) Suzuki N, Hattori A, Ezumi T, Uchiyama A, Kumano T, Ikemoto A, *et al.* Simulator for virtual surgery using deformable organ models and force feedback system. Medicine Meets Virtual Reality 1998; 6: 227-33.
- 9) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A, Ezumi T, Oda S, Yanai T, *et al.* 3D and 4D atlas system of living human body structure. Medicine Meets Virtual Reality 1998; 6: 131-6.

II. 総 説

- 1) 高津光洋, 鈴木直樹. 高次元画像解析法の法医学への応用. 新医療 1997; 11: 105-8.

III. 学会発表

- 1) Hitosugi M, Maruyama K, Takatsu A. A Fatal poisoning of Benzalkonium Chloride. The 1st International Conference of Asian Society of Toxicology. Yokohama. July.
- 2) 一杉正仁, 高津光洋, 重田聡男, 北村 修. 交通事故死剖検例における重症度評価. 第 33 回日本交通科学協議会総会. 東京. 6 月. [交通科学研究資料 1997; 38: 91-4]
- 3) 福井謙二, 高津光洋. 筋組織ミトコンドリア DNA の欠失について. 第 81 次日本法医学会総会. 鹿児島. 4 月. [日法医誌 1997; 51 (補冊): 86]
- 4) 北村 修, 一杉正仁, 阿部光伸, 丸山恭子, 高津光洋. 穿通性十二指腸潰瘍による膵膿瘍の一剖検例. 第 81 次日本法医学会総会, 鹿児島. 4 月. [日法医誌 1997; 51 (補冊): 95]
- 5) 丸山恭子, 一杉正仁, 重田聡男, 高津光洋. LPG 中毒剖検例の検討. 第 19 回日本中毒学会総会, 所沢. 7 月 [中毒研究 1997; 10(4): 435-36]

- 6) 一杉正仁, 福井謙二, 重田聡男, 北村 修, 丸山恭子, 阿部光伸 ほか. 過伸展により頸部不完全離断をきたした交通事故死例. 第 66 回日本法医学会関東地方会. 東京. 10 月. [日法医誌 1997; 52: 70]
- 7) 福井謙二, 高津光洋. Human myelin basic protein 遺伝子の STR 解析. 日本 DNA 多型学会第 6 回学術集会, 長崎. 12 月 [日本 DNA 多型学会第 6 回学術集会抄録集 1997; p. 46]
- 8) 鈴木直樹, 服部麻木, 内山明彦, 川上憲司, 高津光洋. バーチャルリアリティを用いた腹部内視鏡手術計画システム. 第 36 回日本 ME 学会大会. 松本. 4 月.
- 9) 甲斐慎也, 内山明彦, 高津光洋, 鈴木直樹. 触感を伴った手術シミュレータのための弾性臓器モデルの開発. 第 36 回日本 ME 学会大会. 松本. 4 月.
- 10) 高津光洋, 鈴木直樹, 川上憲司, 服部麻木. 遠隔利用を目的とした人体三次元アトラスの構築. 第 36 回日本 ME 学会大会. 松本. 4 月.
- 11) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A, Kawakami K. Medical virtual reality with force feedback system for surgery planning. Computer Assisted Radiology and Surgery, 11th International Symposium and Exhibition. Berlin. June.
- 12) Suzuki N, Hattori A, Takatsu A, Kawakami K. Interactive human atlas of living human body with 3D and 4D anatomical data. Computer Assisted Radiology and Surgery, 11th International Symposium and Exhibition. Berlin. June.
- 13) 高津光洋. (特別講演) 三次元画像の法医学への応用. 第 16 回日本医用画像工学会大会. 東京. 7 月.
- 14) 鈴木直樹, 高津光洋, 清水公治, 宮本幸夫, 服部麻木, 江積 剛 ほか. リアルタイム操作を目的とする人体アトラス用全身構造の四次元像作製. 第 16 回日本医用画像工学会大会. 東京. 7 月.
- 15) 江積 剛, 内山明彦, 川上憲司, 高津光洋, 鈴木直樹. フォースフィードバックを考慮した弾性臓器モデルの構築. 第 16 回日本医用画像工学会大会. 東京. 7 月.
- 16) Suzuki N, Hattori A, Ezumi T, Takatsu A. Interactive 3D human atlas of the living human body. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. Nice, Sept.
- 17) Suzuki N, Ezumi T, Hattori A, Takatsu A. Medical virtual reality system for surgery planning. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. Nice, Sept.
- 18) Ezumi T, Suzuki N, Takatsu A, Uchiyama A. Development of an elastic organ model for force feedback manipulation. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. Nice, Sept.
- 19) 鈴木直樹, 宮本幸夫, 高津光洋. ネットワーク利用可能な四次元データベース型人体アトラスの製作. 第 114 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 20) 鈴木直樹, 高津光洋, 清水公治, 宮本幸夫, 服部麻木, 江積 剛 ほか. リアルタイム操作を可能とする高次元人体アトラスの作製. 第 6 回日本コンピュータ外科学会大会. 札幌. 10 月.
- 21) 足立吉隆, 熊野宣弘, 池本明夫, 鈴木直樹, 高津光洋 ほか. 手術シミュレーションシステムのための力覚提示装置の開発. 第 6 回日本コンピュータ外科学会大会. 札幌. 10 月.
- 22) 江積 剛, 内山明彦, 熊野宣弘, 池本明夫, 足立吉隆, 高津光洋 ほか. 手術シミュレーションシステムにおける弾性臓器モデルの開発. 第 6 回日本コンピュータ外科学会大会. 札幌. 10 月.
- 23) 高津光洋. 法医学的視点からの小児突然死 (特別講演). 第 3 回 SIDS 研究会総会. 京都. 3 月.
- 24) 高津光洋. 異状死体, 死体検案, そして死体検案書 (特別講演). 静岡県災害医療従事者研修会. 静岡. 12 月.

IV. 著 書

- 1) Suzuki N, Takatsu A. 3D and 4D visualization of morphological and functional information from the human body using noninvasive measurement data. In: The Visualization Society of Japan ed. Atlas of visualization III. Atlanta: CRC Press; 1997. p. 213-24.
- 2) 高津光洋. 脳死とその問題点. 青木照明編. 系統看護学講座. 別巻 1. 臨床外科看護総論. 第 7 版. 東京: 医学書院; 1998. p. 124-30.

V. その他

- 1) 一杉正仁, 北村 修, 重田聡男, 高津光洋, 渡辺新一郎 (大泉病院), 管 重尚 (立川病院). 黄体ホルモン製剤内服中に発生した上矢状静脈洞血栓症. 日法医誌 1997; 51: 452-6.
- 2) 一杉正仁, 丸山恭子, 北村 修, 重田聡男, 阿部光伸, 高津光洋 ほか. 防水スプレー吸入により死亡した 1 剖検例. 中毒研究 1997; 10: 289-92.
- 3) Kubo S¹, Kitamura O, Orihara Y¹, Tsuda R¹, Hirose W¹, Nakasono I¹ (¹Nagasaki Univ.). Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency: an autopsy case of adrenal crisis. Am J Forensic Med and Pathol 1997; 18: 202-5.
- 4) 高津光洋, 鈴木直樹. 5000 年前の凍結ミイラ. Newton 1997; 6 月号: 80-5.
- 5) 高津光洋, 一杉正仁. 性交中の突然死の主要死因.

日本医事新報 1997; 3809: 96-7.

- 6) 高津光洋, 一杉正仁, 重田聡男, 北村 修. 交通事故死剖検例における重症度評価. 医療から見た交通事故と傷害に関する研究研究報告書 1997; 32-6.
- 7) 高津光洋, 三澤章吾(筑波大), 高濱桂一(宮崎医大), 西 克治(滋賀医大), 福永龍繁(三重大), 西村明儒(滋賀医大). 平成 8 年度厚生科学研究費補助金・大規模災害時の死体検案体制に関する研究研究報告書 1997; 71-85.

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 直照 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 抗体は蠕虫感染で強い産生をみることから感染防御へのかかわりが想定されてきた。IgE 抗体の作用発現には受容体である FcεR が要となる。低親和性 IgE 受容体 FcεRII (CD23) に注目すると、CD23 欠損マウスでは旋毛虫感染による IgE 抗体産生は正常マウスと同等だが感染防御能の低下がみられた。この結果から、好酸球やマクロファージに発現する CD23 が感染防御に関与することが示唆された。次に IgE 産生の背景として重要な遺伝素因について検討した。NC/Nga マウスが加齢に伴って著しい高 IgE 血症を呈することを見出し、これと正常 BALB/c マウスとの交配実験が行われた。この場合の高 IgE の形質は常染色体上の 2 つの遺伝子に支配され、劣性に遺伝することが判明した。各々の遺伝子は *ieh1* および *ieh2* と命名された。

II. 赤痢アメーバの増殖および DNA 合成におけるアフィディコリンの効果

赤痢アメーバ DNA ポリメラーゼ活性が真核生物の核内 DNA 複製酵素の特異的抑制剤であるアフィディコリンにより抑制されることを先に明らかにしたが、今回赤痢アメーバの増殖および DNA 合成に及ぼすアフィディコリンの効果について検討した。その結果、アフィディコリンの濃度に依存した増殖および DNA 合成の抑制がみられた。また、アフィディコリンの除去により増殖の回復がみられたことから、この作用の可逆性も判明した。さらに、アフィディコリンの除去後の増殖の回復時に同調増殖が認められた。

III. *Entamoeba* のシスト形成の解析

赤痢アメーバのシスト形成機構を解明するため、赤痢アメーバに極めて類似した形態と生活史をもち、かつ無菌培養下でシスト形成をみる爬虫類寄生のアメーバ *Entamoeba invadens* をモデルとして、シスト形成にともなう DNA ポリメラーゼ活性の変動を調べた。シスト形成の進行とともに DNA ポリ

メラゼ活性は顕著に低下した。シスト形成により細胞分裂は停止するが、シストの成熟過程で核分裂が2回起こる。この過程はDNA合成を伴わないとする報告があり、今回の結果はこれを支持している。次に、シスト形成におけるアフィディコリンの効果を検討した。培養した *E. invadens* の栄養型をアフィディコリン存在下でシスト形成を誘導すると、その濃度に依存してシスト形成が抑制された。この抑制効果は可逆的であった。あらかじめアフィディコリン存在下と非存在下で培養した栄養型とを比較すると、前者にシスト形成の抑制が強かった。この結果はシスト形成に先だってDNA合成が必要であることを示唆している。

IV. リーシュマニアの薬剤耐性の分子機構

南米におけるリーシュマニア症の病原体である *Leishmania amazonensis* からクローニングした薬剤耐性遺伝子 *lamdr1* の機能を解析するため、*lamdr1* 遺伝子を発現ベクターに組み込み、これを *L. amazonensis* の野生型虫体に導入し過剰発現させた。その結果、遺伝子導入リーシュマニアは抗癌剤であるビンブラスチン、アドリアマイシンおよびアクチノマイシンDに対して低度の耐性を獲得した。しかし、ピューロマイシンやコルヒチンに対しては耐性を示さなかった。*lamdr1* 遺伝子による多剤耐性のこのような性質は、他種リーシュマニアの *mdr1* 遺伝子の場合と異なっており、リーシュマニア種間における *mdr1* 蛋白の機能的多様性が示唆された。

V. 寄生虫症の疫学と化学療法

最近の海外渡航者の増加に伴って輸入感染症が問題となっている。とくにマラリアは迅速な臨床対応が求められる疾患として重要である。そこで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行った。この調査によるマラリア症例数は厚生省に届出のあった症例数の約2倍であった。また熱帯熱マラリアの増加がみられている。治療に関する研究としては、三日熱マラリアの再発防止をとりあげた。三日熱マラリアでは発熱抑止療法の後にプリマキンによる根治療法を継続しないと再発防止が困難である。その再発パターンには原虫株により差があることが知られている。そこで、日本人の三日熱マラリア患者について感染地と再発率との関連を解析した結果、パプアニューギニアでの感染者に再発率が高いことが判明した。この場合はプリマキン療法を1カ月間の休薬期間をおいてさらに1クール

繰り返すことで再発率を低減できることが明らかになった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Makioka A, Ohtomo H, Kobayashi S¹, Takeuchi T¹ (¹Keio Univ). Comparison of DNA polymerase between *Entamoeba histolytica* and *E. dispar*. *Parasitol Int* 1997; 46: 27-30.
- 2) Ozaki T¹, Inaba T¹, Kumagai M, Nakayama H¹, Kamiya H¹ (¹Hirosaki Univ). Reduction of challenge parasite population in gerbils, *Meriones unguiculatus*, chronically infected with *Schistosoma mansoni*. *J Parasitol* 1997; 83: 328-9.
- 3) Ozaki T¹, Kumagai M, Inaba T¹, Sato H¹, Ito M², Kamiya H¹ (¹Hirosaki Univ, ²Cent Inst for Exp Anim). Features of *Schistosoma mansoni* infection in SCID mice. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28: 838-43.
- 4) Matsuda H¹, Watanabe N, Geba GP¹, Sperl J¹ (Yale Univ), Tsudzuki M², Hiroi J² (Osaka Pref Univ), et al. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol* 1997; 9: 461-6.
- 5) Tsuzuki M (Hiroshima Univ), Watanabe N, Wada A¹, Nakane Y¹, Hiroi J¹ (Osaka Pref Univ), Matsuda H (Tokyo Agri Tech Univ). Genetic analyses for dremitis and IgE hyperproduction in the NC/Nga mouse. *Immunogenetics* 1997; 47: 88-90.
- 6) Nakajima A¹, Watanabe N, Yoshino S¹ (Nippon Med Sch), Yagita H², Okumura K², Azuma M² (²Juntendo Univ). Requirement of CD28-CD86 co-stimulation in the interaction between antigen-primed T helper type 2 and B cells. *Int Immunol* 1997; 9: 637-44.
- 7) Katakura K, Lubinga C¹, Chitambo H¹, Tada Y¹ (¹Zambia Univ). Detection of *Trypanosoma congolense* and *Trypanosoma brucei* subspecies in cattle in Zambia by polymerase chain reaction from blood collected on a filter paper. *Parasitol Res* 1997; 83: 241-5.

II. 総説

- 1) 大友弘士. 海外からの病原動物の侵入. 小児感染免疫 1997; 9: 29-34.
- 2) 大友弘士. 輸入寄生虫感染症が疑われた場合の対応 *Infection Control* 1997; 6: 294-8.
- 3) 大友弘士. 医療今昔物語—学説・診療の変遷—112.

マラリア. 臨科学. 1997; 33: 1645-54.

- 4) 渡辺直熙. IgE 抗体の産生調節機構. 医のあゆみ 1997; 180: 3-6.
- 5) 牧岡朝夫. 寄生虫疾患—最近の動向—トキソプラズマ. Today's Therapy 1997; 21: 102-4.
- 6) 片倉 賢, 大友弘士. 寄生虫検査法 腎尿路系疾患の検査. 腎と透析 1997; 43: 1052-5.

III. 学会発表

- 1) Kimura M, Ohtomo H. Relapses cases of vivax malaria after the standard primaquine therapy. 5th International Conference on Travel Medicine. Geneva. March.
- 2) Watanabe N, Ohtomo H. Resistance to *Trichinella spiralis* infection under the control of IgE-level regulatory gene in mice. 第 66 回日本寄生虫学会大会. 幕張. 4 月. [Parasitol Int 1997; 46: 63]
- 3) 牧岡朝夫, 大友弘士. Quantitative analysis of the message level of DNA polymerase δ of *Toxoplasma gondii*. 第 67 回日本寄生虫学会大会. 幕張. 4 月. [Parasitol Int 1997; 46 (Suppl): 56]
- 4) Katakura K, Ohtomo H. (Workshop) The role of P-glycoproteins in drug resistance in *Leishmania*. 第 66 回日本寄生虫学会大会. 幕張. 4 月. [Parasitol Int 1997; 46 (Suppl): 51]
- 5) 熊谷正広, 斉藤三郎, 片倉 賢, 渡辺直熙, 大友弘士. *Leishmania amazonensis* 感染 B10 および B10S マウスの皮膚病変の推移と IFN- γ . 第 66 回日本寄生虫学会大会. 幕張. 4 月. [Parasitol Int 1997; 46: 57]
- 6) Iwanami M, Katakura K, Ohtomo, H. Isolation and functional analysis of the *Leishmania amazonensis mdr1* gene. 第 66 回日本寄生虫学会大会. 幕張. 4 月. [Parasitol Int 1997; 46 (Suppl): 56]
- 7) 片倉 賢, 河津信一郎(家衛試), 伊藤 守(実中研), 永倉貢一, 相川正道¹(¹東海大), 納谷俊光² ほか. ミニエキソン遺伝子を標的としリーシュマニア症の PCR 診断. 第 123 回日本獣医学会. 藤沢. 4 月. [日獣医学会 123 回講要 1997: 127]
- 8) Katakura K, Kawazu S-I (Institute of Animal Health), Ito M (Central Institute for Experimental Animals), Naya T¹, Pang H¹, Nagakura K (Tokai Univ.), et al. PCR diagnosis of kala-azar patients in Xinjiang, China. First World Congress on Leishmaniasis. Istanbul. May. [Acta Parasitol Turcica 1997; 21(Suppl): 128]
- 9) 黄 勇, 大友弘士, 渡辺直熙. 寄生虫感染宿主の免疫応答発現における CD80 および CD86. 第 8 回日本生体防御学会学術総会. 東京. 7 月. [第 8 回日本生体防御学会学術総会抄録集. 1997; 56]
- 10) 中島敦夫¹, 吉野慎一¹(¹日本医大), 東みゆき², 奥村 康²(²順天大), 渡辺直熙. (ワークショップ) Th2 細胞-B 細胞間相互作用による抗原特異的 IgE 産生における CD86-CD28 costimulation の役割. 第 25 回日本臨床免疫学会総会. 東京. 9 月. [日臨床免疫誌. 1997; 4: 341]
- 11) 渡辺直熙, 片倉 賢, 大友弘士. (シンポジウム) 寄生虫感染防御の遺伝学的解析. 第 57 回日本寄生虫学会東日本大会. 東京. 10 月. [日本寄生虫学会東日本大会プログラム. 1997; 15]
- 12) 牧岡朝夫, 大友弘士, 小林正規¹, 竹内 勤¹(慶応大). アフィディコリンによる赤痢アメーバの増殖抑制. 第 57 回日本寄生虫学会東日本大会. 東京. 10 月.
- 13) 渡辺直熙. アトピー遺伝子による寄生虫感染防御. 第 47 回日本アレルギー総会. 東京. 10 月. [アレルギー 1997; 46: 946]
- 14) 佐藤 宏¹, 崔 俊青¹, 河野 鐵¹, 古関明彦¹, 谷口 克¹(¹千大), 渡辺直熙 ほか. 初期 IL4 産生細胞として同定された Va14NKT 細胞は IgE 産生に関与するか. (シンポジウム) 第 47 回日本アレルギー総会. 東京. 10 月. [アレルギー 1997; 46: 746]
- 15) Watanabe N, Nakajima A (Nippon Med Sch), Azuma M (Juntendo Univ). CD80 and CD86 on activation of helper T cell for secondary IgE antibody response in mice. XVIth International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Cancun, Mexico. 1997; Oct. [Abstracts 1997; 42]
- 16) 渡辺直熙, 和田あづみ¹, 中根良文¹(¹大府大), 都築政起 (広大). アトピー性皮膚炎様病変を発症する NC/Nga マウスの病変形成と IgE 産生の遺伝支配. 第 27 回日本免疫学会総会・学術集会. 札幌. 10 月. [日免疫学会学術記録. 1997; 27: 126]
- 17) 牧岡朝夫, 大友弘士, 小林正規¹, 竹内 勤¹(慶応大). アフィディコリンによる赤痢アメーバの増殖抑制. 第 38 回日本熱帯医学会大会. 宇都宮. 11 月. [熱帯医学誌 1998; 26: 30]
- 18) 牧岡朝夫, 大友弘士, 小林正規¹, 竹内 勤¹(慶応大). アフィディコリンによる赤痢アメーバの増殖抑制. 第 30 回日本原生動物学会大会. 水戸. 11 月. [原生動物誌 1998; 31: 29]
- 19) 渡辺直熙. 寄生虫感染症(ワークショップ) 第 18 回日本炎症学会. 東京. 1997; 11 月. [プログラム予稿集 75]
- 20) 片倉 賢, 岩波将輝, 大友弘士, 藤瀬 浩(麻布大), 橋口義久(高知医大). リーシュマニアの *mdr1* 遺伝子のクローニング. 第 20 回日本分子生物学会年会. 京都. 12 月.

IV. 著 書

- 1) 渡辺直熙, 寄生虫感染症とサイトカイン, 浅野茂隆, 谷憲三朗編, 疾病とサイトカイン—病因から治療への応用まで—, 東京: 真興交易医書出版部; 1997. p. 55-62.
- 2) 大友弘士, 原虫感染症, 新熱帯感染症学, 竹田美文ほか編, 東京: 南山堂; 1997. p. 251-76.
- 3) 大友弘士, 肝寄生虫症, 戸田剛太郎 ほか編, 消化器疾患最新の治療 '97-'98, 南江堂; 1997. p. 332-4.
- 4) 大友弘士, マラリア, 亀山正邦 ほか編, 今日の診断指針, 第4版, 東京: 医学書院; 1997. p. 1249-51.
- 5) 大友弘士, マラリア, 高久史麿 ほか編, 新臨床内科学, 第7版, 東京: 医学書院; 1997. p. 1535-9.

V. その他

- 1) Katakura K, Furuya M¹, Gomez EAL (Catholic Univ Ecuador), Hashiguchi Y¹ (Kochi Med Sch). Karyotype analysis of *Leishmania (Viannia) panamensis* isolated from cutaneous leishmaniasis patients at the Pacific coastal regions in Ecuador. In: Hashiguchi Y, ed. Studies on new world leishmaniasis and its transmission, with particular reference to Ecuador (Res Rep Ser No. 5). Kochi: Kyowa Printing; 1997. p. 5-10.
- 2) Katakura K, Kumagai M, Gomez EAL (Catholic Univ Ecuador), Hashiguchi Y (Kochi med Sch). Effect of mefloquine on visceral leishmaniasis in mice. In: Hashiguchi Y, ed. Studies on new world leishmaniasis and its transmission, with particular reference to Ecuador (Res Rep Ser No. 5). Kochi: Kyowa Printing; 1997. p. 133-6.

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
講師: 大山 典明	臨床化学

研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

1. 暑熱環境下における持久運動水分摂取の影響

暑熱環境下における持久走運動時水分摂取の影響について健康女性8名を対象に, 血漿ホルモンの動態から, 暑熱環境下における持久的運動時にスポーツ飲料または単なる水を摂取した場合の差異を調べた。スポーツ飲料を摂取した場合には, 水摂取に比較して低血糖が防がれ, 上昇した血清 FFA レベルが速やかに回復し, 尿中ケトン体の排泄は認められずまた, 飲料摂取後の血漿量の回復が速かった。

2. 総頸動脈血流の非侵襲的計測

超音波法で計測した総頸動脈血流量と左室造影で計測した心機能を比較した結果, 心拍出量 10~2.4 l/min の間では心拍出量が 50% 低下しても, 総頸動脈血流量の低下は 20% であり, 心機能が低下しても脳血流量を保つように機能していることが確認された。超音波法にて中大脳動脈血流速度と総頸動脈血流動態を比較すると, 総頸動脈での血圧波形に近似する総頸動脈血管偏位波形が中大脳動脈血流速度波形に近似することが判明した。

3. 血管別動脈硬化の比較検討

動脈硬化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, 頸動脈硬化及び下肢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。同一症例での頸動脈, 冠動脈, 大動脈, 下肢動脈硬化を比較検討し, 冠動脈硬化を非侵襲的に推測できるかどうかについて調査している。

4. 高血圧症と臓器障害に関する検討

高血圧の日内変動を ABPM を用いて記録解析し, タイプ A に代表されるストレスとの関係を比較検討している。

5. 冠動脈硬化の再狭窄予防についての研究
経皮的冠動脈形成術後の再狭窄予防として放射線照射（イリジウム）を家兎総腸骨動脈を用いて実験的に行っている。

6. 胸部レントゲン像大動脈弓部石灰化陰影と動脈硬化危険因子に関する検討

胸部レントゲン像大動脈弓部石灰化陰影と動脈硬化危険因子についてコントロール群、高血圧群、高脂血症群について調査してる。

II. 臨床細菌学に関する研究

1. 酸素電極を用いた新世代薬剤感受性測定システムの開発を行っている（NEDOプロジェクトID NO. 97S23023-1）。従来の最小2乗法によるアルゴリズムの設定に対して、移動平均によるアルゴリズムによりリアルタイム測定が可能になった。96穴の多チャンネル電極測定システムの開発が終了した。また、数秒間で薬剤感受性を測定できる方法が示された。

2. 大規模化する食中毒原因菌の疫学的指標としてのDNA型別、ファージ型別等の応用と新しい迅速型別の開発に関する研究を行った（厚生科学研究，新興再興感染症研究事業）。グラム陰性桿菌に広く存在するRK2プラスミド内の *trfA*, *korB*, *ssB* 領域の反復配列を利用するフィンガープリント法を開発中である。

3. 喀痰中からのA群溶レン菌，肺炎レンサ球菌，レジオネラ，MRSA 遺伝子同時検出法に関する研究を行った（厚生科学研究，新興再興感染症研究事業）。肺炎球菌は患者全例から検出され，健康人でも8割に認められた。インフルエンザ桿菌は患者の2割から検出され，健康人では検出されなかった。

4. 特発性細菌性腹膜炎の成立機序解明のための研究に原因微生物の検索を行った。肝硬変症に伴ってしばしば発症する特発性肝硬変の原因微生物を培養法で検出することが困難とされている。そこで実験ラット肝硬変を作製し腹水より遺伝子操作にて原因菌を検出した。即ち菌の16SrRNAの遺伝子のユニバーサル部分のプライマーでPCRを行い，検出されたDNA断片の塩基配列を知り，DABJよりのデータと類似性を調べて菌名を決めた。

5. サイレントウイルス性肝炎のHBV，HGVの検出を行った。

6. クロウン病大腸リンパ肉腫から *Propionibacterium acnes* を特異的に検出した。

7. 黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素（ET）は，フィブロンネクチンを切断する活性を持つが，その切断

部位のアミノ酸配列の解析から塩基配列を求め，その塩基配列をプライマーとして，仔マウスの皮膚のRNAからRT-PCRにてバンドを得た。仔マウスの皮膚顆粒層にフィブロンネクチンは存在しないが，追求の手段として用いる。ETの標的物質の解析を行っている。

III. 臨床化学に関する研究

1. 我々は見いだした11種のヒト血清コリンエステラーゼ（ChE）変異のうち，コドン330におけるLeuからIleへのミスセンス変異（L330I）が本邦に特有なF型変異であると推定し，ChEcDNAとL330I変異体を大腸菌に導入し組換え体を確立し，これらをヒト胎児腎臓細胞（293；CRL1573）にトランスフェクトしChEを発現させたところChE活性は正常の約1/3に低下していた。従って，この点変異のみで，活性低下，dibucaine耐性，NaF耐性というF型の表現型を示すことが証明された。

2. 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が，総コレステロールと中性脂肪は，コントロール群と比べて，有意差を認めなかった。今後，全粒豆腐を用いて高脂血症改善効果の有無を検討する予定である。

IV. 臨床血液学に関する研究

1. 慢性腎不全患者の好中球機能に関する研究

好中球の接着因子および貪食能の検討により，保存期腎不全患者や血液透析患者では非刺激時に既にある程度の好中球活性化が示された。一方，感染症発症時などに認められるG-CSF，f-MLP，TNF- α 刺激に対する好中球の反応性は健康人に比べ有意に低下していた。これらのことが慢性腎不全患者の易感染性の一因となっている可能性が示唆された。

2. 再生不良性貧血70例の治療成績と長期予後の検討

重症型再生不良性貧血46例，中等症24例を対象に，治療方法別の長期予後を検討した。CR31例，PR9例が得られ，治療別では，BMT100%，BMTF54.8%，CyA43.8%，ATG/ALG25.0%，MP13.6%であった。また5年生存率は77%，10年生存率は67%であった。

なお，G-CSF+CyA療法でmonosomy7陽性のMDSが4例発症しているため，これらの薬剤投与と白血病への転化との関連性について検討する必要がある。

V. 病理形態学に関する研究

広いスペクトルをもつ肝硬変の形態特性につき、血管構築を手掛かりとして復構による三次元的な検索を続けている。改築された肝硬変実質を灌流する血路の性格(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追究し, とくに乙'型肝硬変における実質の連続性に関し, その方面からの解明を試みている。

VI. 精神神経医学に関する研究

以前より要素性視覚発作を有するてんかん例の臨床特徴について検討していたが, 本年度その結果を報告できた。また, 興味ある症例として特異な発作がみられた糖尿病例を, そして脳波所見を有し多彩な自己像を示した非定型精神病例をそれぞれ報告した。今日また新しいテーマである脳波上 Diffuse alpha pattern を呈する症例群について検討を行い興味深い結果を得た。

VII. 臨床免疫学に関する研究

1. *Helicobacter pylori* に対する分泌型 IgA 抗体誘導抗原の検討を行っている。*Helicobacter pylori* 菌体成分の IgA 誘発抗原を分析し胃潰瘍の経口ワクチンを開発し, 血清中の反応 IgA 抗体定量を行い検方法を開発する。内視鏡科の協力を得て, 臨床診断上ヘリコバクターピロリを原因菌とする上部消化器疾患患者の菌体, 胃液, 血清を同時に採取し, ウェスタンブロッティングによって各患者に共通する IgA 誘発抗原を特定した。

2. 抗核抗体陽性患者における SAA 測定の意義

SAA は新たな炎症マーカーとして注目されている。抗核抗体陽性検体 50 例を対象に SAA と CRP, C3, C4 との相関について検討した結果, SAA と CRP との間には有意な相関が認められた。更に, SAA 高値・CRP 正常群において SAA と C3 の間に負の相関が認められ, 膠原病の病勢把握の指標として, SAA が CRP に比べより有用であると考えられる。胃潰瘍と胃炎の同一患者から生検にて菌を培養し, 胃液, 血清を同時に採取した。菌体を増菌した超音波破碎したのち, ポリアクリルアミドゲルにて電気泳動した。その結果, 各患者に特異な IgA に反応するバンドが得られた。

VIII. 腎臓病学に関する研究

1. 近位尿細管初代培養細胞におけるギャップ結合 (GJ) に対するカドミウムの影響について検討

近位尿細管初代培養細胞におけるギャップ結合 (GJ) に対するカドミウムの影響について検討した結果, カドミウムの細胞障害・防御機序に GJ, 細胞内カルシウムと一酸化窒素が関与している可能性が示唆された。

2. 炎症性マーカーとしての Lp(a) の意義

遺伝的に規定されている血中 Lp(a) 値は動脈硬化増悪因子の一つと考えられていると同時に急性相反応性蛋白とも考えられている。そこで CRP 強陽性患者血清を用いて Lp(a) の isoform 分類型別について解析したところ, CRP 強陽性者の約 30% が, Lp(a) が高値を認められた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 鈴木政登, 腎疾患と運動. 体力科学 1997; 46(1): 139-146.
- 2) 鈴木政登, 須藤美智子(ソニー ㈱). Health related physical fitness test 成績と健康指標との関連 (II) —40 歳代男性について—. 体育科学 1997; 25: 180-90.
- 3) 北島武之, 鈴木政登. 運動と腎機能. 理学療法ジャーナル 1997; 31(7): 461-9.
- 4) 鈴木政登, 清水桃子, 河辺典子, 川上憲司, 町田勝彦. 最大酸素摂取量, 肥満度, 血圧および血清脂質レベルを指標に選別した中高年健康女性の骨密度および筋量の加齢変化. Osteoporosis 1997; 5(3): 609-17.
- 5) Wada T, Fujishiro K, Fukumoto T, Yamazaki S. Relationship between ultrasound assessment of arterial wall properties and blood pressure. Angiology 1997; 48: 893-900.
- 6) Maekawa M (National Cancer Center), Sudo K, Dey DC¹, Ishikawa J¹, Izumi M¹, Kotani K¹ (¹Hamamatsu Univ), et al. Genetic mutations of butyrylcholine esterase identified from phenotypic abnormalities in Japan. Clin Chem 1997; 43: 924-9.
- 7) Sudo K, Maekawa M (National Cancer Center), Akizuki S, Magara T. Human butyrylcholinesterase L330I mutation belongs to a fluoride-resistant gene, by expression in human fetal kidney cells. Biochem Biophys Res Commun 1997; 240: 372-5.
- 8) Dey DC (Hamamatsu University), Maekawa M (National Cancer Center), Sudo K, Kanno T (Hamamatsu University). Butyrylcholinesterase

- genes in individuals with abnormal inhibition numbers and with trace activity: one common mutation and two novel silent genes. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 302-10.
- 9) 町田勝彦, 細菌, ウイルス遺伝子検査キットの解説. *遺伝子医学* 1997; 1: 100-5.
- 10) Saruta K, Matsunaga T, Kono M, Hoshina S, Kanemoto S, Sakai O, Machida K. Simultaneous detection of *Streptococcus Pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by nested PCR amplification from cerebrospinal fluid samples. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1997; 19: 151-7.
- 11) 須江洋成. 焦点性痙攣発作の背景に糖尿病をみた1例. *老化と疾患* 1997; 10: 74-7.
- 12) 須江洋成, 中山和彦. 要素性視覚発作を示す局在関連性てんかんの臨床的研究. *神経誌* 1997; 99: 688-705.
- 13) 須江洋成, 町田勝彦, 三宅 永, 高橋千佳子, 増茂尚志, 牛島定信. 多彩な自己像幻視を呈した非定型精神病の1症例. *臨床精神医学* 1998; 27: 93-7.
- 14) Wada T, Fujishiro K, Fukumoto T and Yamazaki S. Relationship between ultrasound assessment of arterial wall properties and blood pressure. *Angiology* 1997; 48: 893-900.
- 15) 阿部正樹, 斎木良明, 小野英雄, 伊藤一広, 堂満憲一, 村崎義紀 ほか. エバネセント波を用いた蛍光免疫測定装置「エバネットEV20」によるHBc抗体測定法の基礎的検討. *医学と薬学* 1997; 37-4: 983-90.
- 16) 松永貞一, 河野美津代, 長谷川美奈子, 栗栖百合子, 本郷 勇, 小早川晃一. 微量拡散法を用いたアミチェックによる血中アンモニア濃度の測定条件の検討. *小児科臨床* 1998; 51(2): 303-10.
- 17) 斉藤昌子, 森屋恵里子, 星野 玲, 八巻正晴, 木村仁, 内川 誠 ほか. シアル酸を認識する抗Sia-b1寒冷凝集素の一例について. *日本輸血学会雑誌* 1997; 44(2): 2262.
- 18) 網戸公美, 竹内敏雄, 松永貞一. 新生児, 低出生体重児のNitroblue-tetrazolium (NBT)色素還元試験. 第1編 NBT色素還元試験の基礎的条件設定. *昭和医学会雑誌* 1997; 58(1): 44-50.
- 19) 網戸公美, 竹内敏雄, 松永貞一. 新生児, 低出生体重児のNitroblue-tetrazolium (NBT)色素還元試験. 第2編 NBT色素還元試験の臨床的有用性の検討. *昭和医学会雑誌* 1997; 58(1): 51-6.
- 20) 河野照茂, 大島 襄, 高木俊男, 池田舜一, 鍋島和夫, 小林正之 ほか. 高地環境が発育期サッカー選手に与える影響. *臨床スポーツ医学* 1997; 14: 547-50.
- 21) Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, *et al.* Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997; 59: 247-53.
- 22) 松本 梢, 栗原悦子, 八子ほなみ, 吉田美雪, 相曾正義, 小林正之 ほか. エバネットEV20の基礎的検討. *機器・試薬* 1998; 21: 57-62.
- 23) Kaito K, Kobayashi M, Sakamoto M, Shimada T, Masuoka H, Nishiwaki K, *et al.* Combination chemotherapy with G-CSF, M-CSF, and EPO: Successful treatment for acute myelogenous leukemia without blood transfusion at lower medical costs. *Acta Haematol* 1998; 100(1): 56-59.
- 24) I. Bernard Weinstein, Sadayori Hoshina S, Nakanishi K. Bacterium capable of biodegradation of waste. U.S. Patent pending 1997; 1997.
- 25) Fujise K, Suzuki K, Naito Y, Niya M, Ishikawa T, Takahashi H, *et al.* Hepatitis B viurs valiants in patients with acutehepatitis in whom various clinical forms develop. *感染症学雑誌* 1998; 72: 67-74.
- 26) M. Chiba, M. Komatsu, T. Ishioka, O. Masamune, Kono M. Microbiology of the intestinal lymph follicle-a clue to elucidate causative microbial agent(s) in Crohn's disease (in press). *Med Hypotheses* 1998.
- 27) 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HL60前骨髄芽球白血病細胞の分化誘導. *Jpn J Antibiot* 1997; 50 (Suppl): A127-9.
- 28) 堀 誠, 黒坂公生, 豊永義清, 出口浩一, 保科定頼 編集. *MRSAとともに学んだ14年—その疫学と臨床—*. 東京: 中外医薬社; 1997.
- 29) 保科定頼. DNA 廃棄物の適正な廃棄処理. 吉本興一 監修, 串田一樹, 谷古宇秀 編集. *医療廃棄物の適正処理*. 東京: 薬業時報社; 1997. p. 143-50.

II. 総 説

- 1) 藤代健太郎, 長谷川元治. 血管外マトリックスと動脈硬化. *Modern Physican* 1998; 1: 41-6.
- 2) 前川真人(国立がんセンター), 須藤加代子, 菅野剛史(浜松医大). 先天性代謝異常症候群—遺伝子解析の進歩と成果—乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症. *日本臨床* 1998; 領域別症候群シリーズ 18: 77-80.
- 3) 小林正之. ワーファリン療法中のTT・PIVKA-II測定値不安定例. *日本医事新報* 1997; 3807: 106-7.
- 4) 小林正之. スポーツと臨床検査—凝固・線溶・血小板機能検査—. *臨床スポーツ医学* 1997; 14 (Suppl): 32-8.
- 5) 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. *東京都医師会雑誌*

1997; 49: 1345-51.

6) 保科定頼, 町田勝彦. DNA/RNA による病原微生物の検出と定量. 最新医学 1997; 52: 2070-8.

III. 学会発表

- 1) 鈴木政登. (パネルディスカッション) スポーツ医学における核医学の応用は、(3) 運動時の腎血流の核医学的評価. 第 52 回日本体力医学会大会. 大阪. 9 月.
- 2) 河辺典子, 鈴木政登 ほか. 軽症および中等症本態性高血圧に対する運動療法の降圧機序. 第 52 回日本体力医学会大会. 大阪. 9 月.
- 3) Fujishiro K, Wada T, Fukumoto T. Evaluation for the early change of cerebrovascular arteriosclerosis using quantitative analysis of carotid volume flow pattern. 7th Meeting of the Neurosonology research group of the world federation of Neurology. Winston-Salem, USA, Aug. [Neuroimaging 1997; 3; 227]
- 4) 藤代健太郎. (シンポジウム) 超音波ドップラ法による頸・脳動脈血流量計測一虚血性脳血管障害予知診断法一. 第 44 回日本臨床病理学会総会. 神戸. 10 月. [臨床病理 1997; 45 (Supple): 24]
- 5) 須藤加代子. (シンポジウム) 遺伝子検査の現状と将来一酵素異常を中心に一. 第 9 回日本臨床病理学会関東甲信越支部総会. 東京. 9 月. [臨床病理 1998; 46: 99-106]
- 6) 須藤加代子. (学術講演) 酵素欠損症の検査. 日本臨床化学会関東支部地区会. 栃木. 12 月
- 7) 阿部美佐子, 黒沢秀夫, 柴崎敏昭. CRP 高値患者における急性相反応性蛋白の動態. 第 44 回臨床病理学会抄録. 10 月. 神戸.
- 8) 秋月摂子, 須藤加代子, 中嶋孝之, 村上重人, 真柄直郎, 田中照二 ほか. 血清 ChE 遺伝子内の 1 塩基挿入による未熟翻訳終了の一例. 第 44 回日本臨床病理学会総会. 神戸. 10 月. [臨床病理. 1997; 45 (補冊): 253].
- 9) 真柄直郎, 中嶋孝之, 阿部郁朗, 小野安雄, 阿部正樹, 齋木良明 ほか. 検査精度の向上を病院規模で考える一患者の真値を得るために一. 第 82 回成医会第三支部例会. 東京. 12 月. [慈恵医大誌. 1998; 113(3): 243].
- 10) 須江洋成, 町田勝彦, 白井樹子, 三宅永, 中山和彦, 牛島定信 ほか. てんかん (様) 発作をみた神経梅毒の合併例. 第 31 回日本てんかん学会. 京都. 9 月.
- 11) 松永貞一, 笹本和広, 大石公彦. On the effect of Pemirolast Potassium (TBX) on the Polymorphonuclear leukocyte (PMN) function in vitro and in vivo additive study XXII International Congress of Pediatrics. Amsterdam. Aug.

12) 龍野国弘, 松永貞一, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. CMZ 耐性黄色ブドウ球菌に対するセフェム系抗生物質と血液成分の協力的抗菌作用の検討. 第 42 ブドウ球菌研究会. 岡山. 9 月.

13) 大坪寛子, 関田 徹, 小林正之, 海渡 健, 佐伯明子, 島田 貴 ほか. PBSCT 後, 長期間 MLL/LTG4 chimeric mRNA 陰性を維持している (4; 11) 陽性成人急性リンパ性白血病. 第 59 回日本血液学会総会. 京都. 3 月. [Int J Hematol 1997; 65 (supple 1): 88]

14) Kaito K, Kobayashi M, Ohtubo H, Shimada S, Katayama T, Masuoka H, *et al.* Long-term administration of G-CSF for aplastic anemia may be a risk factor to develop myelodysplastic syndrome with monosomy 7 in adults. 39th Annual meeting, The American Society of Hematology. San Diego. Dec. [Blood 1997; 90 (Suppl 1): 582a]

15) 古谷伸之, 永田雅子, 渡邊禮次郎, 大山典明, 柴崎敏昭, 町田勝彦 ほか. 胸部レントゲン像大動脈弓部石灰化陰影に関する横断的研究. 第 20 回日本プライマリケア学会. 東京. 6 月.

16) Kusaka M, Furutani N, Watanabe R, Ohyama N, Shibasaki T, Machida K. Carotid Artery Ultrasonography and Pulse Wave Velocity as The Predictors of Coronary Artery Disease. 11th International symposium on atherosclerosis. Paris. Oct.

17) 奥村千晶, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. 酸素電極による抗生剤感受性測定 (第 4 報) 一薬剤併用による MIC 値測定一. 第 45 回日本化学療法学会総会. 東京. 6 月. [日化療誌 1997; 45 (Suppl-A): 148]

18) 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦, 森川良行 (慶應大), 杭田紫永. 血中 CRP 値と細菌 DNA の検出. 第 4 回日本遺伝子診療学会. 宮城. 7 月.

19) 町田勝彦, 保科定頼, 河野 緑. 共通保存配列, 特異配列を用いた敗血症原因菌の検出感度, 迅速化の検討. 第 10 回微生物迅速診断研究総会. 東京. 6 月.

20) 河野 緑, 兼本園美, 保科定頼, 龍野国弘, 町田勝彦. 当院にて検出されたアルベカシン比較的感受性 MRSA 株の薬剤併用効果と型別成績について. 第 44 回日本臨床病理学会総会. 兵庫. 10 月. [臨床病理 1997; 45 (Suppl): 148]

V. その他

1) 須江洋成. てんかん, パーキンソン病. 日本生活協同組合連合会共済本部編. 医者から言われた病気のことわかる本. 東京: 共立出版; 1997. p. 104-10.

2) 福本正勝, 柴崎敏昭 ほか. 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. 平成 9 年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会抄録集 1997; 37-40.

臨床医学

内科学講座第1

教授：戸田剛太郎	消化器病学
助教授：銭谷 幹男	消化器病学 (肝)
助教授：永森 静志	消化器病学 (肝, 肝細胞培養)
助教授：法橋 建 (医療保険指導室に出自)	神経内科学
講師：伊坪真理子	消化器病学 (肝)
講師：山内 眞義	消化器病学 (肝)
講師：相澤 良夫	消化器病学 (肝)
講師：蓮村 哲	消化器病学 (肝)
講師：本間 定	消化器病学 (肝)
講師：高木 一郎	消化器病学 (胆)
講師：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

Helicobacter pylori (HP) : Helicobacter pylori (HP) の除菌後に、胃・十二指腸びらんや食道炎が出現することが知られてきた。そこで我々は除菌後に生じてくる病変と喫煙についての検討を行ったが、除菌後の病変の発生率は喫煙者と非喫煙者で差は認められなかった。

消化管運動機能：新しい消化管運動機能検査法を開発する目的で X 線不透過マーカーであるバリウム粒子を作成しラットに経口投与し、これが既存の色素法と相関することを証明した。本法を用いて過敏性腸症候群患者の腸管運動機能を評価し、心理検査を用い性格傾向を調査した。結果として神経症傾向の患者が多く認められ運動機能及び精神面からのアプローチが必要であると考えられた。

胃分化型癌の組織型細分類の有用性：胃分化型癌は組織学的に純粋に分化型の成分からなるもの（非混在型）と、癌巢の一部に低分化型の成分を混在するもの（混在型）とに分類される。内視鏡的粘膜切除術の適応拡大の可能性がある分化型 sm 癌 256 例を用いて、混在型では非混在型に比べて、有意にリンパ節転移陽性率が高く、sm 浸潤レベルが深いことを明らかにした。

大腸癌：同時性多発大腸癌の悪性度を評価する目的で p53 遺伝子変異, replication error (RER), Ki-67 抗原陽性率を調べ、単発大腸癌と比較したとこ

ろ、p53 遺伝子変異の陽性率は単発大腸癌より有意に低く、一方、RER の陽性率、Ki-67 抗原陽性率は単発大腸癌よりも有意に高値を示した。

II. 肝臓に関する研究

肝循環：D-galactosamine 投与肝障害ラットを用いて、NO の前駆物体である L-Arginine 大量投与が肝組織血流量の減少、肝細胞障害を抑制することを示した。

肝炎・肝硬変：B 型慢性肝炎ではプレコア領域の変異により肝炎は沈静化することが多い。プレコア変異株では肝炎の活動性の有無に関わらずコア領域の変異が多数認められたが、コア領域の変異は必ずしも肝炎の活動性とは関連しないことが示された。

HCV は末梢血単核球中にも高頻度に存在することを示した。また、慢性 C 型肝炎 (CHC) の高 γ グロブリン血症には、CD5 陽性 B 細胞が関わっている可能性を示した。CHC における C3d 結合性免疫複合体増加症例では、HCV envelope の超可変領域の変異数が多く、ウイルスに対する液性免疫応答とウイルスの変異が C3d 結合性免疫複合体増加に関わっていることを示した。CHC ではインターフェロン (IFN) 治療開始前にすでに内因性の IFN α 活性が約半数に認められ、その活性はウイルスゲノタイプにより異なり、IFN 治療効果にも影響を及ぼすことが明らかにした。IFN 療法の有効性には分泌能に差を認める IL-1 β 遺伝子多型も関与することを明らかにした。

自己免疫性肝炎 (AIH) の診断に用いられている AIH スコアは、点数が高い例では副腎皮質ステロイド剤が、また低い症例で HCV 陽性例では、インターフェロン療法が第一選択となることが示された。

AIH の実験モデルは確立していないが、MHC の class I のみが異なった GVHD マウスにリポポリサッカライド投与することにより、AIH に類似した肝実質病変が作製できることが明らかになった。

肝細胞癌：肝細胞癌 (HCC) において 3 cm 以下例の診断には、血清高感度 PIVKA II 濃度 100 mAU/ml 以下での漸増傾向を指標とするのが有用であることを報告した。

最近 5 年間の当科における B 型、C 型肝炎ウイルスマーカー陰性 HCC は全体の 5% 弱であった。患者背景の検討から同時性ないし異時性重複癌が高率にみられたことから先天性の要因も関わる可能性を

指摘した。

肝細胞癌非切除療法を選択について初回治療法別の治療成績を検討した。経皮的エタノール注入療法 (PEIT) では5年生存率63%と良好であったが、局所再発も稀ならずみられた。分化度の低下に伴い動脈性血流が増加してくると肝動脈塞栓療法 (TAE) が有効性を発揮する。5 cm 未満単発癌では3年生存率は73%であった。特に超選択的手技によれば侵襲性も低く、広い適応を持つことを示した。

BALBc マウス由来の肝癌細胞 BNL を用いて樹状細胞と癌細胞融合細胞によるワクチン効果を検討した。融合細胞により免疫されたマウスはBNL細胞の移植を強く拒絶した。このようなマウスの spleen cell にはBNL 特異的なCTL 活性が認められた。また、前もってBNL細胞を移植したマウスに融合細胞を投与する腫瘍治療モデルにおいては、処置群においてマウスの生存期間の延長、腫瘍発育の遅延、約30%の治癒等が認められた。

アルコール性肝障害: アルコール性肝炎の genetic risk factor として、英国例で最近報告された TNF α promoter 領域の遺伝子多型は、本邦例では全く認められず、むしろ TNF α と β の分泌能に差を認める TNF β 遺伝子多型が関与する可能性を報告した。

アルコール慢性投与雌ラットにおける TNF α が雄よりも高く、雌の肝障害がより強い原因であることを明らかにした。さらに除糞ラットに慢性アルコール投与すると、著しい脂肪肝を呈することを実証した。

アルコール性肝硬変の血清遊離型およびマルチ型 ユビキチン濃度が有意に高値をとり、これらの上昇には合併するアルコール性脳萎縮と関連することを明らかにした。

アルコール性肝障害では、transferrin 糖鎖が根元から消失した aglyco, mono-glyco 型 transferrin であることを、種々のレクチン親和電気泳動と抗体親和転写法、さらに SDS-PAGE と western blotting による分子量解析から明らかにした。

肝障害機序: 血中硝酸/亜硝酸から慢性肝炎患での一酸化窒素の動態を検討した結果、PBC で NOS の誘導が著明であること、CHC では IFN の完全著効例で IFN 投与により NOS が誘導されることが示された。

阻血再灌流肝障害モデルで再灌流により cytokine-induced neutrophil chemo-attractant が誘導され、その結果肝内に好中球が浸潤し、肝障害が発現すると考えられ、その際に NOS が誘導される

ことを示した。

肝類洞壁内皮細胞の分離と培養法を確立し、不死化細胞を樹立した。

肝線維化: 分子細胞学的研究から、伊東細胞での発現の低下した RAR と核内転写因子である AP-1 との cross-coupling の低下が起こり、AP-binding activity の亢進により TGF- β mRNA の発現が増強し線維化を起こすことを明らかにした。さらに活性化伊東細胞で IL-10 mRNA 発現低下を明らかにした。

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・胆管に関する研究

ヒト胆嚢癌細胞株 (NOZ C-1) に対する Taxotere の効果と形態的变化について検討した。Taxotere は NOZ C-1 に対して 10 ng/ml で増殖抑制効果を有し、42°C の温熱を併用するとその増殖抑制効果は増強した。Taxotere を作用させると NOZ C-1 細胞は多核化し、大きく扁平化した。また抗 β マイクロチュブリン抗体を用いた微小管の蛍光染色像で核周囲では束状の、細胞質では放射状の粗い微小管が認められた。

IV. 神経に関する研究

群発頭痛患者の発作時、非発作時の脳血流を SPECT (Single Positron Emission Computed Tomography) の面から比較、検討している。緊張型頭痛患者のライフスタイルの調査と、心身医学的アプローチより治療効果を検討している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M¹, Kiyosawa K², Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis, et al (1)Jichi Medical Coll, 2)Shinshyu Univ). Present status of autoimmune hepatitis in Japan—correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. J Hepatol 1997; 26: 1207-12.
- 2) Watanabe A (Toyama Medical and Pharmaceutical Univ), Sakai T (Saga Medical School), Sato S (Iwate Medical Univ), Imai F, Ohto M (Chiba Univ), Toda G, et al. Clinical efficacy of Lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. Hepatology 1997; 26:

- 1410-4.
- 3) Yamauchi M. Association of polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with alcohol-related organ injuries, especially liver cirrhosis. *Addiction Biology* 1998; 3: 151-7.
 - 4) Nakada J, Furuta N, Kawada M, Matsuura T, Hasumura S, Nagamori S, *et al.* Effects of nerve growth factor and glucocorticoid on cultured human pheochromocytoma cells. *Med Electron Microsc* 1998; 31: 24-30.
 - 5) Nakajima H, Yamauchi M, Ohata M, Nishikawa F, Uchida M, Inoue T, *et al.* The usefulness of serum levels of immunoreactive ornithine decarboxylase protein levels as a indicator of hepatic regeneration. *Jikeikai Med J* 1997; 44: 89-94.
 - 6) Matsuura T, Gad MZ, Harrison EH and Ross AC. Lecithin: Retinol acyltransferase and retinyl ester hydrolase activities are differentially regulated by retinoids and have distinct distributions between hepatocyte and nonparenchymal cell fractions of rat liver. *J Nutr* 1997; 127: 218-24.
 - 7) Matsuura T, Kawada M, Hasumura S, Nagamori S, Obata M, Yamaguchi Y, *et al.* High density culture of immortalized liver endothelial cells in the radial-flow bioreactor in the development of an artificial liver. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 229-34.
 - 8) Ohata M, Lin M¹, Satre M¹, Tsukamoto H¹ (¹Univ of Southern California). Diminished retinoic acid signaling in hepatic stellate cells in cholestatic liver fibrosis. *Am J Physiol* 1997; 272: G589-96.
 - 9) Wang SC¹, Ohata M, Schrum L², Rippe RA², Tsukamoto H¹ (¹Univ of Southern California, ²Univ of North Carolina). Expression of Interleukin-10 by in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 302-8.
 - 10) Karasawa T, Shirasawa T, Okawa Y, Kuramoto A, Shimada N, Aizawa Y, *et al.* Association between frequency of amino acid changes in core region of hepatitis B virus (HBV) and the presence of precore mutation in Japanese HBV carriers. *J Gastroenterol* 1997; 32: 611-22.
 - 11) Hayashi A, Suzuki K¹, Narita T², Yui R², Inada S¹, Kimura T¹, *et al.* (¹Univ of Tokyo, ²Zenyaku-Kogyo). Induction of auto-immune-like hepatic and ductal lesions by administration of lipopolysaccharide in mice undergoing graft-versus-host reaction across MHC class I difference. *Immunol Lett* 1997; 59: 159-70.
 - 12) Aizaki H, Aoki Y¹, Hirada T¹, Ishii K¹, Suzuki T¹, Nagamori S, *et al.* (¹National Inst of Infectious Diseases). Full-length complementary DNA of hepatitis C virus genome from an infectious blood sample. *Hepatology* 1998; 27: 621-7.
 - 13) Kawada M, Nagamori S, Aizaki H, Matsuura T, Sujino H, Hasumura S, *et al.* Massive culture of human liver cancer cells in a newly developed radial flow bioreactor system: Ultrafine structure of functionally enhanced hepatocarcinoma cell lines. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1998; 34: 109-15.
 - 14) Takamatsu J, Tsuda F (Toshiba General Hosp), Okudaira M (Medical Examiner's Office, Tokyo Metropolitan Government). Infection with GB Virus C, Hepatitis C and B viruses in 1,044 cases autopsied at the medical examiner's office in Tokyo. *J Med Virol* 1998; 55: 123-8.
 - 15) 伊坪真理子, 山内真義, 坂本和彦, 高橋 暁. 肝細胞癌に対する repeated intervention. 経皮的エタノール注入療法. *画像診断* 1997; 17: 856-63.
 - 16) 伊坪真理子, 小池和彦, 戸田剛太郎. 肝細胞癌に対する SMANCS-TAE と Non-SMANCS/LpTAE との比較試験. *癌と化学療法* 1998; 25 (suppl 1): 84-9.
 - 17) 山内真義, 古田 泉, 池田清子. 各種肝疾患における血清総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比 (BTR). *臨消内科* 1997; 12: 1503-6.
 - 18) 蓮村 哲, 松浦知和, 相崎英樹, 川田雅昭, 清水英佑, 永森静志 ほか. ヒト由来肝癌細胞を用いたラジアルフロー型バイオリアクターによるアルブミン大量産生. *人工血液* 1997; 5: 33-7.
 - 19) 本間 定, 穂苅厚史, 河辺朋信, 小井戸薫雄, 戸田剛太郎, 鈴木正章. 著明な好中球減少に対し G-CSF を併用した IFN 療法を行い著効を得た C 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 1997; 38: 369-73.
 - 20) 松浦知和. 人工肝に利用する細胞-肝実質細胞と非実質細胞. *組織培養工学* 1997; 23: 288-91.
 - 21) 渡辺文時, 銭谷幹男, 安部 宏, 小池和彦, 奥田丈二, 榎本康之 ほか. 自己免疫性肝炎に対する治療と AIH スコアの検討. *肝臓* 1997; 38: 646-53.
 - 22) 大川康彦. C 型慢性肝炎のインターフェロン治療による宿主免疫動態の変化とその治療効果に及ぼす影響. *慈恵医大誌* 1997; 112: 703-17.
 - 23) 都野晋一. C 型慢性肝炎における B 細胞機能に関する検討—CD5 陽性 B 細胞の動態を中心に—. *慈恵医大誌* 1997; 112: 567-78.
 - 24) 井上貴博, 山内真義, 西川文則, 坂本和彦, 瀬嵐康之, 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。アルコールと医学生物学 1997; 17: 88-92.

- 25) 高松正視, 山内眞義, 前澤良彦, 大畑 充, 戸田剛太郎, 斎藤三郎. アルコール性肝障害における IL-1 receptor antagonist 遺伝子多型の意義について。アルコールと医学生物学 1997; 17: 100-3.
- 26) 大谷 圭. マウス担癌モデルにおける免疫抑制機構の解析。慈恵医大誌 1997; 113: 39-52.
- 27) 川田雅昭, 相崎英樹, 松浦知和, 蓮村 哲, 永森静志, 清水英佑. 肝臓の代謝機能検定利用-In vivo に代わって。組織培養工学 1997; 23: 307-9.
- 28) 川田雅昭, 永森静志. (ワークショップ7 人工肝の現状と問題点-将来の展開-) 新しい長期三次元高密度大量培養法による人工肝補助装置-ラジアルフロー型バイオリクターの機能評価-。肝臓 1997; 38: 268-82.

II. 総 説

- 1) Toda G. Interferon or Corticosteroid: treatment of patients with chronic hepatitis C positive for serum markers of autoimmune diseases. Intern Med 1997; 36: 233-5.
- 2) 銭谷幹男. G型肝炎。日医師会誌 1997; 118: 1867-70.
- 3) 永森静志. 特集に寄せて (特集 人工肝臓への道-肝細胞とバイオリクターの進歩)。組織培養工学 1997; 23: 280-3.
- 4) 石原扶美武, 山本恭子, 柴本由香, 戸田剛太郎: 胆膵疾患診療の進歩, 胆石溶解療法。内科 1997; 79: 512-6.
- 5) 法橋 建. 心理的要因が関与する頭痛。一心因性頭痛の周辺と心身医学的アプローチ。医学のあゆみ 1997; 183: 216-7.
- 6) 伊坪真理子, 戸田剛太郎. 《肝臓の治療》肝癌患者の長期管理-外来診療および生活指導の要点-。内科 1997; 80: 705-9.
- 7) 山内眞義. 標準臨床検査ガイド '97-ビリルビン, 胆汁酸。治療 1997; 79 (増刊号): 50-1.
- 8) 相澤良夫, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝疾患の概念-歴史とその変遷。医学と薬学 1997; 37, 1075-81.
- 9) 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎の予後。臨床消化器内科 1997; 12: 1599-606.
- 10) 高橋宏樹, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎。最新医学 1998; 53 (Suppl): 278-85.

III. 学会発表

- 1) 蔵本 暁, 高橋宏樹, 相澤良夫, 安部 宏, 島田紀朋, 国安祐史 ほか. 肝外での HCV 存在に関する検討

-C型慢性肝炎 (CHC) 患者末梢血単核球亜分画における HCV-RNA の検出。第 33 回日本肝臓学会総会 (DDW-Japan 1997)。名古屋。4月。

- 2) 穂苅厚史, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 慢性 C 型肝炎患者における一酸化窒素の動態-インターフェロン治療と血中硝酸/亜硝酸-。第 33 回日本肝臓学会総会 (DDW-Japan 1997)。名古屋。4月。
- 3) 高橋宏樹, 原 正樹, 安部 宏, 相澤良夫, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. C 型肝炎における C3d 結合免疫複合体増加に関与するウイルス側, 宿主側因子の解析。第 33 回日本肝臓学会総会 (DDW-Japan 1997)。名古屋。4月。
- 4) 島田紀朋, 唐沢達信, 蔵本 暁, 安部 宏, 大谷真也, 国安祐史 ほか. HBs 抗原陽性・HBs 抗体陽性の成人 B 型肝炎例における HBV-DNA S 遺伝子 a determinant 領域のアミノ酸変異の検討。第 33 回日本肝臓学会総会 (DDW-Japan 1997)。名古屋。4月。
- 5) 西川文則, 山内眞義, 高松正視, 坂本和彦, 高木 優, 川嶋 治 ほか. アルコール性肝障害における Trisialo-transferrin を含む血清 Carbohydrate deficient transferrin (CDT) の意義。第 33 回日本肝臓学会総会 (DDW-Japan 1997)。名古屋。4月。
- 6) 川田雅昭, 相崎英樹, 松浦知和, 蓮村 哲, 永森静志, 清水英佑 ほか. ヒト肝細胞を用いた人工肝補助装置における薬物代謝能の検討-ラジアルフロー型バイオリクターでの培養-。第 33 回日本肝臓学会総会 (DDW-Japan 1997)。名古屋。4月。
- 7) 小井戸薫雄, 下田忠和 (国立がんセンター中央病院臨床検査部), 池上雅博, 浅川 博, 斎藤 敦, 鳥居 明 ほか. 大腸 sm 癌における浸潤先進部組織型と p53 蛋白発現および DCC 遺伝子の欠失に関する検討。第 83 回日本消化器病学会総会 (DDW-Japan 1997)。名古屋。4月。
- 8) 相澤良夫, 銭谷幹男, 高橋宏樹, 安部 宏, 大谷真也, 島田紀朋 ほか. C 型肝炎のインターフェロン治療効果規定因子: ウイルス側因子および宿主側因子の検討。第 94 回日本内科学会。大阪。4月。
- 9) Mita T, Simoda T (Clinical Laboratory Division, National Cancer Center Hospital Pathology Division), Ochiai A, Nakanishi Y (National Cancer Center Research Institute). Mucin histochemical investigation of combined type gastric carcinoma. Second International Gastric Cancer Congress. Munich. Apr.
- 10) 柴本由香, 高木一郎, 筋野 甫, 松浦知和, 蓮村 哲, 永森静志 ほか. 培養ヒト胆嚢癌細胞に対する Docetaxel の抗腫瘍効果と微小管への作用。第 56 回日本癌学会総会。京都。9月。
- 11) 伊坪真理子, 安部 宏, 小池和彦, 深田弘幸, 林 昭

- 大, 都野晋一 ほか。(ワークショップ)遠隔成績からみた肝細胞癌初回治療における TAE の適応と問題点. 第 35 回日本癌治療学会. 京都. 10 月.
- 12) 田中文彦, 桜井隆弘, 須藤 訓, 有廣誠二, 江藤哲哉, 中崎 薫 ほか. バリウム粒子法を用いた腸管運動機能の評価と腸管運動機能改善薬の効果の検討. 第 39 回日本消化器病学会大会. 福岡. 10 月.
- 13) 浅川 博, 相良憲彦, 山下伸子, 小井戸薫雄, 鳥居明, 戸田剛太郎 ほか. 同時性大腸多発癌における p53 遺伝子変異ならびに増殖関連抗原 Ki-67 の検討. 第 39 回日本消化器病学会大会. 福岡. 10 月.
- 14) 生方博子, 根岸道子, 鳥居 明, 戸田剛太郎. 非 HP, 非 NSAIDs 潰瘍患者の嗜好品に関する検討. 第 39 回日本消化器病学会大会. 福岡. 10 月.
- 15) 武田邦彦, 山内真義, 高松正視, 坂本和彦, 高木 優, 川嶋 治 ほか. アルコール性肝障害の発症における睾丸萎縮の影響について. 第 39 回消化器病学会大会. 福岡. 10 月.
- 16) Karasawa T, Shimada N, Kuramoto A, Takahashi H, Watanabe F, Aizawa Y, *et al.* Unique 'a' determinant mutat viruses in adult HBV carriers who are seropositive for HBsAg and anti-HBs. 48th American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Chicago. Nov.
- 17) 斎藤 敦, 小井戸薫雄, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 池上雅博. 走査電子顕微鏡を用いた *Helicobacter Pylori* による胃粘膜微絨毛傷害の検討. 第 54 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 11 月.
- 18) 小野田 泰, 小室 理, 大谷 圭, 小池和彦, 新智文, 蔵本 暁 ほか. インターフェロン治療後に肝細胞癌の発症を認めた慢性 C 型肝炎症例の臨床像. 第 32 回日本成人病学会. 東京. 1 月.
- 19) 鴨下宏海, 田中誠二, 駒場正雄, 戸島恭一郎, 植松幹雄, 戸田剛太郎 L-Arginine 投与の D-galactosamine 肝障害におよぼす影響. 第 35 回日本臨床代謝学会学術総会. 東京. 3 月.
- 20) 高松正視, 山内真義, 井上貴博, 斎藤三郎, 戸田剛太郎. C 型肝炎に対するインターフェロン治療の有効性に及ぼすサイトカイン遺伝子多型について. 第 35 回日本臨床代謝学会学術総会. 東京. 3 月.
- 裕夫, 尾形悦郎, 高久史麿, 垂井清一郎編. 最新内科学大系 (プログレスシリーズ) 肝・胆・膵疾患 (プログレスシリーズ 9). 東京: 中山書店; 1997. p. 125-45.
- 3) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎. 今日の治療指針 1997. 東京: 医学書院; 1997. p. 409-10.
- 4) 山内真義, 戸田剛太郎. 肝硬変症. 和田 攻, 大久保昭行, 永田直一, 矢崎義雄編. 内科治療ガイド '98. 東京: 文光堂; 1998. p. 736-43.
- 5) 鳥居 明. 緊急検査時に見落としやすい下血の原因—十二指腸傍乳頭憩室への注意. 鈴木博昭編. 消化器内視鏡のコツと落とし穴 上部消化管 2. 東京: 中山書店; 1997. p. 12.

V. その他

- 1) 森 満 (佐賀医科大), 小俣政男, 白鳥康史 (東大), 戸田剛太郎, 井上恭一 (関西医科大), 佐藤俊一 (岩手医大), 小嶋雅代, 玉腰暁子, 川村 孝, 大野良之 (名大), 森脇久隆, 武藤泰敏 (岐阜大), 恩地森一 (愛媛大), 佐々木隆一郎 (長崎県立阿南病院). 原発性胆汁性肝硬変症, 自己免疫性肝炎, および, 劇症肝炎に関する 2 回の全国疫学調査の比較研究. 厚生省特定疾患に関する疫学研究班 平成 9 年度研究業績集 1998; 94-98.
- 2) Zeniya M. Therapy on autoimmune liver diseases update. *Int Med News* 364: 3-4.
- 3) 日野昌力, 増田勝紀, 角谷 宏, 小泉大樹, 千葉井基泰, 山内真義 ほか. ICG 併用半導体レーザー治療を行った再発食道静脈瘤の一例. 消内視鏡の進歩 1997; 51: 85-7.
- 4) 島田青佳, 大畑 充, 高木 優, 川嶋 治, 山内真義, 戸田剛太郎. γ -GTP 高値を認めた非アルコール性脂肪性肝炎 (Non Alcoholic Steatohepatitis) の 1 例. *臨床消化器内科* 1997; 12: 665-9.
- 5) 井上貴博, 山内真義. 急性肝炎類似の肝機能異常を示したアルコール性肝障害の 2 例. *臨床消化器内科* 1998; 13: 137-41.

IV. 著 書

- 1) Itsubo M. Outcome of transcatheter arterial embolization for hepato-cellular carcinoma. In: Yamanaka M, Toda G, Tanaka T, eds. *Progress in hepatology: hepatocellular carcinoma*; vol. 3. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1997. p. 105-16.
- 2) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝疾患の診断と治療. 井村

内科学講座第2

教授：細谷 龍男	尿酸代謝，腎臓病学
教授：川口 良人	腎臓病学，電解質代謝
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	腎臓病学，検査医学
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	臨床免疫学，腎臓病学
講師：太田 真	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：五味 秀穂 (ロンドン日本クラブ診療所出席)	臨床免疫学，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

ACE 阻害薬の投与中に進行性の腎機能低下を来した症例は，メサンギウム細胞増殖ならびに α -SMA の発現が高度で，細胞性半月体の頻度が高かった。この結果より，IgA 腎症における ACE 阻害薬の腎保護作用は，慢性硬化性病変を主体とする症例により強く現れることが示唆された。

IgA 腎症の進行には糸球体障害のみならず，間質障害も重要であることが知られている。培養ヒト近位尿細管上皮細胞に対し静的伸展刺激を加えた結果，単球走化性因子 (MCP-1) の遺伝子発現の増強を認め，尿細管細胞に加わる機械的伸展刺激が間質への炎症細胞浸潤を促進し，間質障害の進展に関与している可能性が示唆された。

これまで IgA 腎症の発症に骨髄幹細胞の異常が関与している可能性を示唆する症例を報告した。そこで，IgA 腎症自然発症マウスと正常マウス間で同種骨髄移植を行い，その免疫能および腎組織学的解析を行った。その結果，IgA 腎症マウスの骨髄を正常マウスに移植することで，正常マウスに腎症を発症させることが可能であった。さらに正常マウスの

骨髄を IgA 腎症マウスに移植すると血清 IgA 値と蛋白尿の減少，糸球体 IgA 沈着の減少を認めた。

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) の遺伝子挿入/欠失多型が，IgA 腎症や糖尿病性腎症の腎不全への進行と関連する遺伝素因となることを示してきた。この ACE 遺伝子挿入/欠失多型の機能的な意義を明らかにすることを目的に，reporter gene assay, gel-shift assay, site-specific mutagenesis の手法を用いた研究を行った。その結果，I allele に存在する 287 bp の DNA fragment には ACE 遺伝子の発現量を調節する機能が存在することを示唆する成績が得られた。

スペースシャトルに搭乗した向井氏における宇宙飛行前後での Ca 代謝ならびに Ca 代謝調節機構の変動を検討した。これにより無重力状態では，生体の Ca バランスは大きく負に傾く事実が明らかにされた。人における Ca 代謝に対し，重力が重要な調節因子として果たしている可能性が示唆された。

日本人の末期腎不全例を対象に，ビタミン D 受容体遺伝子における Apa I 遺伝子多型と副甲状腺ホルモン値との関連を検討した。その結果，aa type に比し AA type と Aa type では有意に副甲状腺ホルモンが高い事実が明らかにされ，慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症の病態にビタミン D 受容体の遺伝子多型が関与している可能性が示された。

CAPD 例での残腎尿量は weekly Ccr や weekly Kt/V 値と正相関を有し，また残腎尿量は尿中の Cr, Na, Cl, Pi, β_2 -MG 量と強い相関を有しており，さらに，残腎機能を喪失した例においては，血中の PTH 値や β_2 -MG 値が急激に上昇することが判明した。

CAPD 療法に伴う重篤な合併症である硬化性被囊性腹膜炎 (sclerosing encapsulating peritonitis: SEP) の診断，治療指針を決定するために行われた全国の専門家による会議内容をまとめそこで得られたコンセンサスを基に診断・治療指針を改訂した。

慈恵医大で施行されていた 224 例の CAPD 患者の臨床経験から，CAPD 療法の継続率，離脱原因を検討した。その結果，CAPD の平均継続期間は 6.6 年，離脱理由の一番は限外濾過不全であった。

II. 脈管病態生理に関する研究

内因性ジギタリス様物質であるウアバインによる細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度，細胞内貯蔵 Ca^{2+} 濃度， Ca^{2+} influx 等細胞内 Ca 代謝調節機構をヒト血小板を用いて検討し，ウアバインによる細胞内貯蔵 Ca^{2+} の

増大と Ca^{2+} influx の抑制に細胞内貯蔵 Ca^{2+} 依存性の store-regulated Ca^{2+} influx entry 機構の関与が示唆された。

ラット新生仔心筋細胞培養系を用い、新たに発見された CRF 関連ペプチド Urocortin の心筋細胞・非心筋細胞クロストークにおける意義を検討し、Urocortin が心筋細胞からの ANP・BNP 分泌、心筋細胞の蛋白合成ならびに非心筋細胞の DNA 合成を有意に促進す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を慢性脊髄損傷患者を対象として心カテーテル法を用いて検討し、前負荷が血圧に与える影響が、頸椎損傷患者では大であり、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。

III. 痛風・尿酸代謝・膠原病に関する研究

ステロイド抵抗性ループス腎炎に対するシクロフォスファミド大量静注療法 (IV-CYP) の長期成績 (60 ヶ月) を検討し以下の事が明らかになった。適応病態としては、ステロイド抵抗性を示し組織学的活動性のある WHO IV 型症例であり、効果としては長期にわたる血清学的活動性の抑制および腎機能の保持が期待されるが、シクロフォスファミドの総投与量は 10 g 以内が安全であると考えられた。

尿酸のトランスポーターのクローニングを発現クローニングの手法を用い、杏林大学薬理学教室と共同で進め、現在条件検討に関してはほぼ確定することができた。

痛風、高尿酸血症患者 208 例における腎・尿路結石の有無を腹部超音波検査法を用いて検討したところ、腎結石・石灰化沈着を認めた症例は 30.8% であり、また罹患年数が長期になるほど腎結石・石灰化沈着の合併が高率であることが明らかとなった。

IV. 臨床細菌学に関する研究

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の治療にはバンコマイシン (VCM) が有効であるが、近年、VCM 低感受性の MRSA が検出されるようになってきた。当院における MRSA 中 VCM 低感受性の株は、61 株中 7 株 (11.5%) に認められた。VCM 低感受性 MRSA の検出率は、VCM 使用例で非使用例に比べ高率であった。

抗菌薬感受性試験には、寒天平板希釈法と液体培地希釈法があり、最小発育阻止濃度 (MIC) 測定が行われている。微量液体希釈法と菌体内 ATP 測定による抗菌薬感受性検査の比較検討を試みた。菌体内 ATP 測定による薬剤感受性検査は短時間内に結

果が得られ、微量液体希釈法による MIC 測定とよく相関するものと思われる。

MRSA 臨床分離株及び緑膿菌臨床分離株について、浮遊状態、付着状態において消毒薬の殺菌効果の検討を行った。MRSA、緑膿菌共にグルコン酸クロルヘキシジン (CHG)、塩化ベンザルコニウム (BAC)、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン (AEG)、ポピドンヨード (PVP-I) のすべての消毒薬において、付着菌は浮遊菌に比べ効果の低下が認められた。

V. 神経内科学に関する研究

高磁場 MRI を用いた ^{31}P -MR Spectroscopy による脳代謝の解析: ^{31}P -MRS 測定法は、既存の MRI 装置を利用して、他の方法では得られない生体内での高エネルギーリン酸代謝を解析できる利点を有している。慢性期脳梗塞症例を対象に、神経伝達機能改善薬である塩酸アマタジンが脳内での高エネルギー代謝に及ぼす薬理効果を本方法により評価した。その結果、塩酸アマタジンは、脳梗塞例の大脳皮質における酸化的リン酸化を賦活することにより、精神状態を改善する可能性が示唆された。

心電図の R-R 間隔からみた自律神経系の日内変動: 健常人と脊髄小脳変性症例 (MSA) における自律神経系のサーカディアンリズムを、ホルター心電図の R-R 間隔を解析することにより検討した。その結果、従来ブラックボックスとなっていた VLF の成分が生体内でのリズム全体の 70% 以上を占め、R-R 間隔の変動に最も関与していることが明らかとなった。

VI. 臨床血液学に関する研究

多チャンネル溶存酸素測定装置を用い細胞呼吸の面からレチノイン酸 (ATRA, 9-cis-RA), TPA の白血病細胞分化誘導機序を CD11b 発現を指標に検討した結果、HL-60 では ATRA 添加後 48 時間後より CD11b 陽性細胞が出現し 72 時間後にはさらに増加した。9-cis-RA の CD11b 陽性率は高かった。ATRA 抵抗性株 HL-60R では ATRA, 9-cis-RA 添加 72 時間後でも CD11b は発現しなかった。レチノイン酸添加直後の HL-60 酸素消費率は濃度依存性に低下した。HL-60R も同様で、9-cis-RA での変化は HL-60 より著しかった。

HPS (Hemophagocytic syndrome) 34 例を retrospective に解析しその予後不良因子を検討した結果、予後不良因子として年齢 30 歳以上 ($p < 0.0001$)、経過中の黄疸や A1-P の増加 ($p < 0.0001$, $p < 0.006$)、

血小板減少と貧血の増悪 ($p < 0.002$), リンパ節腫大の欠如 ($p < 0.02$) が有意であった。

VII. その他

助手宇都宮保典が、日本内科学会第 11 回奨励賞を受賞した。

助手吉田裕明が、第 40 回日本腎臓学会大島賞を受賞した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ichida K, Amaya Y (Yokohama City Univ), Kamatani N (Tokyo Women's Medical Coll), Nishino T (Nippon Medical School), Hosoya T, Sakai O. Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* 1997; 99: 2391-7.
- 2) Yokoo T, Kitamura M. IL-1 β depresses expression of the 70-kilodalton heat shock protein and sensitizes glomerular cells to oxidant-initiated apoptosis. *J Immunol* 1997; 159: 2886-97.
- 3) Kawaguchi Y, Hasegawa T, Nakayama M, Kubo H, Shigematsu T. Issues affecting the longevity of the continuous peritoneal dialysis therapy. *Kidney Int* 1997; 52 (suppl 62): s105-7.
- 4) Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T*, Takemoto F*, Hara S*, Yamada A* (*Toranomon Hospital), *et al.* Apa I polymorphism in the Vitamin D receptor gene may affect parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 454-8.
- 5) Kitamura M, Ishikawa Y. Three-dimensional matrix primes mesangial cells to downregulation of α -smooth muscle actin via deactivation of CARG box elements. *Kidney Int* 1998; 53: 690-7.
- 6) Yokoo T, Kitamura M. Unexpected protection of glomerular mesangial cells from oxidant-triggered apoptosis by bioflavonoid quercetin. *Am J Physiol* 1997; 273: F206-2.
- 7) Ishikawa Y, Yokoo T, Kitamura M. c-Jun/AP-1, but not NF- κ B, is mediator for oxidant initiated apoptosis in glomerular mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 496-500.
- 8) Shimada T, Ross AC*, Muccio DD*, Brouillette WJ*, Shealy YF* (*Penn State Univ). Regulation of hepatic lecithin: Retinol acyltransferase activity by retinoic acid receptor-selective retinoids. *Arch Biochem Biophys* 1997; 344: 220-7.
- 9) Sakai T, Kawamura T, Shirasawa T (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology). Mizoribine improves renal tubulointerstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction (UUO)-treated rat by inhibiting the infiltration of macrophages and the expression of α -smooth muscle actin. *J Urol* 1997; 158: 2316-22.
- 10) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic predialysis patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
- 11) Sakai T, Tanaka H*, Shirasawa T* (*Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology). Two distinct epithelial responses may compensate for ureteral obstruction in early and late phases of unilateral obstruction-treated rat: Cellular proliferation in acute phase and osteopontin expression in chronic phase. *Nephron* 1997; 77: 340-5.
- 12) Shibasaki T, Matsumoto H, Watabe K, Joh K, Ohno I, Ishimoto F, *et al.* A case of renal amyloidosis associated with hepatic adenoma: the pathogenetic role of tumor necrosis factor- α . *Nephron* 1997; 182: 350-3.
- 13) Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, *et al.* Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults, analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997; 59: 247-53.
- 14) Takazoe K, Shimada T, Nakano H, Kawamura T, Utsunomiya Y, Kanai T, *et al.* Massive uncomplicated vascular immune complex deposits in the kidney of a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1997; 48: 195-8.
- 15) Ogasawara Y, Urabe M*, Ozawa K* (*Jichi Medical School). The use of heterologous promoters for adeno-associated virus (AAV) protein expression in AAV vector production. *Microbiol Immunol* 1998; 42: 177-85.
- 16) Shibasaki T, Misawa T, Matsuda H, Ohno I, Ishimoto F, Sakai O. Aminoglycoside-induced viability in cultured PtK1 proximal tubular cell lines. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23: 1-6.
- 17) Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Ohno T, Sakai O. The effect of suolate tosilate (IPD-1151) on IgA nephropathy-prone ddy mice. *Nephrology* 1997; 3: A7.
- 18) Utsunomiya Y, Imasawa T, Abe A, Hirano K, Kawamura T, Nagasawa R (Saitama Medical Center), *et al.* Bacterial superantigen enhances

- cytokine production by T-helper lymphocytes subset-2 cells and modifies glomerular lesions in experimental Immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exper Nephrol* 1997; 1: 83-91.
- 19) Tsuboi N, Yoshida H, Shibamura K, Hikita N, Tomonari H, Kuriyama S. Acute renal failure after binge alcohol drinking and nonsteroidal antiinflammatory drugs ingestion. *Intern Med* 1997; 36: 102-6.
- 20) Ichida K, Yoshida M, Sakuma R, Hosoya T. Two siblings with classical xanthinuria type I: Significance of allopurinol loading test. *Intern Med* 1998; 37: 77-82.
- 21) Okonogi H, Ushijima T* (*National Cancer Center Research Inst), Zhang XB**, Heddle JA** (**York Univ), Suzuki T***, Sofuni T*** (**National Institute of Health Sciences), *et al.* Agreement of mutational characteristics of heterocyclic amines in lacI of the Big Blue mouse with those in tumor related genes in rodents. *Carcinogenesis* 1997; 18: 745-8.
- 22) Okabe H, Hosoya T, Ichida K, Tabe A, Saji M, Hikita M, *et al.* An epidemiologic study on pathogenesis of uric acid urolithiasis. *Jpn J Rheum* 1997; 7: 135-44.
- 23) Saito T, Chun T*, Igaki T*, Mori Y*, Yamashita J*, Doi K* (*Kyoto Univ), *et al.* Oxidative stress suppresses the endothelial secretion of endothelin. *J Cardiovasc Pharma* 1998; 31: 345-7.
- 24) Okada T, Saito Y*, Tamura N*, Ogura M, Ishimaru S*, Wu Qing Fang* (*Tokyo Medical Coll), *et al.* Cholesterol embolic disease presenting as renal failure with acute pancreatitis. *Clin Exper Nephrol* 1997; 1: 136-41.
- 25) 若林良則, 山田研一*, 三浦靖彦, 中野広文, 西村元伸* (*国立佐倉病院), 重松 隆 ほか. CAPD療法下における血清および透析液中の type III procollagen N-peptide と hyaluronate. *日腎会誌* 1997; 39: 408-13.
- 26) 笠井健司, 小林英之, 寺脇博之, 平野景太, 大塚泰史, 加藤尚彦 ほか. CAPD患者における残腎機能の意義. *日腎会誌* 1997; 39: 783-9.
- 27) 野本保夫(東海大), 川口良人, 酒井信治(信楽園病院), 平野 宏(川崎医大), 久保 仁, 大平征爾(日鋼病院) ほか. 硬化性被嚢性腹膜炎 (sclerosing encapsulating peritonitis: SEP) 診断・治療指針(案) — 1997年における改訂一. *透析会誌* 1997; 30: 1013-22.
- 28) 栗山 哲, 中山昌明, 友成治夫, 林 文宏, 沼田美和子, 疋田美穂 ほか. 除水不全を呈する CAPD患者

におけるトラネキシム酸の除水量増加作用. *透析会誌* 1997; 30: 1369-73.

- 29) 栗山 哲, 友成治夫. 慢性維持透析の ASO に対するプロスタサイクリンの血管内皮細胞保護作用. *脈管会誌* 1997; 37: 455-9.
- 30) 水口正人, 岡田秀雄, 海老澤俊浩, 松本 博, 内田浩之, 池田恵一 ほか. 慢性期脊髄損傷患者における虚血性心疾患の検討. *日パラ医誌* 1997; 10: 232-3.

II. 総 説

- 1) Yoshida H, Kawamura T, Ichikawa I (Vanderbilt Univ), Sakai O. Polymorphism of renin-angiotensin system genes in progressive IgA nephropathy. *Nephrology* 1997; 3 (suppl): S719-23.
- 2) Kitamura M, Ishikawa Y. Functional inactivation of signaling molecules via transdominant negative mutants. *Exp Nephrol* 1997; 5: 435-8.
- 3) 水口正人. 脊髄損傷患者と虚血性心疾患. *日本医事新報* 1998; 3848: 85.
- 4) 海渡 健, 酒井 紀. 特異性形質細胞性リンパ節症 (IPL) に伴う腎病変. *日本臨床* 1997; 17: 343-6.
- 5) 大野岩男, 酒井 紀. ネフローゼ症候群の診断に関する最近の動向: 成人の診断基準とその問題点. *内科* 1997; 79: 859-62.
- 6) 細谷龍男, 岡部英明. 痛風腎. *治療* 1998; 80 (増刊号): 722-3.
- 7) 太田 真, 宇都宮正範, 杉本健一, 川口良人. 透析患者の健康維持と対策: 合併症への対策—心疾患. 腎と透析 1997; 42: 757-63.
- 8) 細谷龍男. 痛風・高尿酸血症と腎障害, 尿路結石. *Mebio* 1997; 14: 63-7.
- 9) 柴 孝也. 抗菌薬の薬物相互作用. *Medical Digest* 1997; 46: 25-32.
- 10) 細谷龍男. 高齢者の腎機能. *診断と治療* 1997; 85: 1798-802.

III. 学会発表

- 1) Kawaguchi Y. (Symposium) Removal pattern of therapeutic strategy: Problems and management of long-term CAPD. IIIrd International Symposium on Uremic Toxicity. Nagoya. Apr.
- 2) Kawaguchi Y. (Symposium) Nutritional aspect of dialysis patients: the use of intravenous and intraperitoneal amino acids for the treatment of dialysis malnutrition. XIVth International Congress of Nephrology. Sydney. May.
- 3) Yoshida H. (Clinical Symposium) "Genetic determinants of progression" ACE gene polymorphism and progression of chronic renal disease.

- XIVth International Congress of Nephrology. Sydney. May.
- 4) Yoshida M, Nakazawa Y, Sakamoto M, Yoshikawa K, Shiba K, Saito A, *et al.* Rapid determination of MICs for staphylococcus aureus in liquid medium by bioluminescence ATP assay. XXth International Congress of Chemotherapy. Sydney. Jun.
 - 5) Shiba K, Nakashima M (Hamamatsu Univ), Tanimura H (Wakayama Medical School), Okada H (Osaka Saiseikai Suita Hospital), Shimada J (St. Marianna Univ). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-4661, New parenteral carbapenem antibiotic. XXXVIIth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto. Sep.
 - 6) Kawamura T, Utsunomiya Y, Mitarai T (Saitama Medical Center), Imai H, Abe A, Yoshida H, *et al.* Influence of mesangial hypercellularity and phenotypic change on long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in IgA nephropathy patients. XXXth Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Antonio. Nov.
 - 7) Yokoyama K, Tsukada T*, Ubara Y*, Takemoto F*, Ogura Y*, K.M.A. Jamil* (*Tranomon Hospital), *et al.* eNOS gene polymorphism modulate the vascular response to water load in patients on hemodialysis. XXXth Annual Meeting of American Society of Nephrology. San Antonio. Nov.
 - 8) Ishikawa M, Saito Y*, Miyamoto Y*, Harada M*, Kuwahara K*, Ogawa E* (*Kyoto Univ), *et al.* Cardiotrophin-1 (CT-1), a new agonist for a gp130 signaling pathway stimulates brain natriuretic peptide (BNP) secretion more abundantly than endothelin-1 (ET-1). LXXth American Heart Association. Orland. Nov.
 - 9) Kaito K, Otsubo H, Sekita T, Saeki A, Nishiwaki K, Masuoka H, *et al.* Long-term administration of G-CSF for aplastic anemia may be a risk factor to develop myelodysplastic syndrome with monosomy 7 in adults. XXXIXth Annual Meeting of the American Society of Hematology. San Diego. Dec.
 - 10) Hasegawa H, Kamijo T, Takahashi H, Hayakawa H, Hirahara I*, Umeyama K* (*Terumo), *et al.* Study of regulation and localization of peritoneal water channel expression during long-term experimental PD in rats by PCR-ELISA and in situ hybridization. XVIIIth Annual Conference on Peritoneal Dialysis. Nashville. Feb.
 - 11) 宇都宮保典, 阿部 文, 島田敏樹, 川村哲也, 北島武之, 御手洗哲也(埼玉医大) ほか. IgA 腎症におけるメサンギウム細胞および間質尿細管の形質転換の意義について. 第94回日本内科学会総会. 大阪. 4月.
 - 12) 川口良人. (教育講演) 透析患者の骨病変と異所性石灰化—病態と治療の可能性を探る. 第40回日本腎臓学会学術総会. 新潟. 5月.
 - 13) 吉田裕明. (シンポジウム) IgA 腎症の病態—その多様性と予後: 遺伝的多様性と予後. 第40回日本腎臓学会学術総会. 新潟. 5月.
 - 14) 吉田裕明, 酒井 紀. (シンポジウム) 糖尿病性腎症の病因: 発症・進展に関与する遺伝因子—. 第40回日本糖尿病学会総会. 東京. 5月.
 - 15) 吉田正樹. (ワークショップ) 難治性感染を合併した腎不全患者. 第45回日本化学療法学会総会. 東京. 6月.
 - 16) 久保 仁. (シンポジウム) CAPDを継続するために: 硬化性被包性腹膜炎の病態・治療・管理. 第42回日本透析医学会学術集会総会. 札幌. 7月.
 - 17) 水口正人. (シンポジウム) 脊髄損傷患者における虚血性心疾患の発生状況. 第34回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都. 8月.
 - 18) 海渡 健, 小林正之, 大坪寛子, 関田 徹, 佐伯明子, 坂本光男 ほか. 再生不良性貧血70例の治療成績と長期合併症. 第39回日本臨床血液学会総会. 東京. 10月.
 - 19) 細谷龍男. (教育講演) 尿酸代謝と腎. 第31回日本プリン・ピリミジン代謝学会総会. 徳島. 2月.
 - 20) 細谷龍男, 川村哲也, 徳留省悟. (ワークショップ) 加齢に伴う腎の機能的, 形態的变化. 第27回日本腎臓学会東部学術大会. 東京. 11月.
- #### IV. 著 書
- 1) 酒井 紀, 細谷龍男. 加齢と腎機能, 腎疾患. 成清卓二, 浅野 泰編. 別冊医学のあゆみ腎疾患—state of arts (Ver.2) 東京: 医歯薬出版; 1997. p.109-11.
 - 2) 細谷龍男. 痛風—最近の問題点. 橋本博史, 鶴飼勝隆, 山本純己, 松井宣夫編. リウマチ'97 大阪: メディカルレビュー社; 1997. p.146-9.
 - 3) 川口良人. CAPDにおける問題点. 成清卓二, 浅野泰編. 別冊医学のあゆみ腎疾患—state of arts (Ver.2) 東京: 医歯薬出版; 1997. p.187-9.
 - 4) 柴 孝也. 抗生物質適正使用ハンドブック. 石橋晃, 斎藤 篤編. 抗生物質適正使用ハンドブック東京: 薬事時報社; 1997.
 - 5) Yoshida H. Gene polymorphism and kidney

disease. Andreicci VE, Fine LG, eds. International yearbook of nephrology 1997. London: Oxford University Press; 1997. p. 3-11.

V. その他

- 1) 川口良人. 腎不全の病態と治療に関する研究. 平成9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業績報告会. 東京. 1998年2月.
- 2) 三浦靖彦, 浅井 篤*, 福原俊一**, 田邊 昇* (*京都大), 松村真司** (**東京大). Advance Directiveに関する研究. 平成9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業績報告会. 東京. 1998年2月.
- 3) 福原俊一*, 高井一郎(名古屋大), 三浦靖彦, ジョセフ・グリーン* (*東京大), 林 洋子. QOLに関する研究. 平成9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業績報告会. 東京. 1998年2月.
- 4) 小林英之, 宇都宮保典, 宮崎陽一, 徳留悟朗, 川村哲也, 酒井 紀ほか. 長期インターフェロン- α 療法に溶血性尿毒症症候群類似の腎病変を合併した慢性骨髄性白血病の1例. 日内会誌 1997; 86: 1259-61.
- 5) 中野広文, 土田弘基*, 濱口欣一, 若林良則, 西村元伸*, 鈴木理志* (*国立佐倉病院) ほか. 著しい糸球体内皮細胞障害を認め, 高度ネフローゼ症候群を呈した原発性抗リン脂質抗体症候群の一例. 日腎会誌 1997; 39: 431-7.

内科学講座第3

教授: 田嶋 尚子	糖尿病学, 疫学
教授: 小山 勝一	糖尿病学, 肥満
教授: 橋本 信也	臨床免疫学
助教授: 佐々木英継	糖尿病学
助教授: 倉石 安庸	血液, 癌化学療法
助教授: 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: 横田 邦信 (兼任)	循環器病学, 糖尿病学
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

疫学的研究として, IDDM の生命予後・合併症に関する追跡調査および糖尿病における下肢切断後の生命予後と危険因子について調べた。また, 糖尿病の分子遺伝学的研究として, IDDM における疾患感受性遺伝子の遺伝様式の解析, 造血幹細胞を用いた IDDM の遺伝子治療, HDL 受容体遺伝子の発現調節を検討した。糖尿病性腎症に関しては, lipid nephrotoxicity のメカニズム, 糖尿病性腎症における蛋白制限食の効果, 培養メサンギウム細胞における Ras 発現とシグナル伝達について研究した。さらに, 肥満およびインスリン抵抗性に関する臨床的並びに基礎的研究, インスリン抵抗性と体脂肪分布及び脂肪肝, 筋肉内脂肪など諸因子との関連について研究を進めている。

II. 悪性腫瘍に対する化学療法に関する研究

悪性腫瘍に対する化学療法について臨床研究, 基礎研究を行っている。臨床研究では各腫瘍系(急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫, 乳癌, 結腸癌, 肺癌)についてのプロトコル・スタディー, および抗癌剤の第I相, 第II相試験を施行している。また, 慢性骨髄性白血病, 難治性の急性白血病, 悪性リンパ腫, 乳癌に対する同種

および自家造血幹細胞移植の効果，治療戦略上の位置づけを検討している。基礎研究としては抗癌剤の耐性機構，サイトカインと抗癌剤の併用効果，発癌，癌抑制についての分子生物学的検討，実験白血病の化学療法における高圧酸素の効果についての研究を行っている。

III. 臨床免疫学的研究

1) 細胞電気泳動の臨床的応用：コンピュータ画像処理による自動化細胞電気泳動装置を用いて免疫異常症とくに膠原病患者赤血球の膜表面変化を検討している。SLE 赤血球では細胞電気泳動的变化が認められ，glycerol 抵抗性との間に相関があった。2) RA 患者における血清 O-14 抗体価および MMP-3 の測定：RA 患者では血清 O-14 抗体価が高値を示し，反応性関節炎との関係が示唆された。また血清中ヒアルロン酸および MMP-3 濃度は非 RA 群に比して高値を示しかつ活動性と相関した。3) 慢性疲労症候群の臨床的検討：CFS の多彩な臨床症状を検討し，重症度と経過観察の指標を考案し，臨床における有用性を示した。

IV. 臨床神経学的研究

アクチグラフィを用いて本態性振戦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症例では視覚性認知機能の障害されている可能性を示唆した。

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) 糖尿病における心筋代謝障害：心筋ポリアミンの動態からの検討を行っている。糖尿病では心筋ポリアミン濃度の低下が認められ，また， β 受容体刺激による ODC 活性の上昇が低下していた。この原因の解明を細胞内情報伝達系の異常ととらえ検討している。糖尿病患者の心事故の予測因子である QT dispersion が ACE-I により改善されるかの検討を行っている。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. 消化器病に関する研究

主要課題は膵臓の研究である。そのひとつとして急性膵炎発症機序の研究を継続して行い，膵腺房細胞内の消化酵素の活性化および細胞外基質の変化を検討した。その結果，急性膵炎初期より platelet-derived growth factor (PDGF) をはじめとする種々の growth factor が動員されることを示した。高脂血症およびアルコールは膵炎の成因とされているが，それらの共存が膵腺房細胞障害を惹起することを明らかにした。膵液流出障害としての膵管結紮において膵の萎縮と膵線維化を認め，マクロファージおよび線維芽細胞の動態を中心にその機序を検討している。膵炎発症機序を中心とした研究を踏まえて，膵疾患の臨床研究に着手し始めた。

VII. 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みている。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) 成宮 学，大橋 力，窪倉俊隆，籀木興善，染谷泰寿，田嶋尚子 ほか。プロスタグランジンのラット骨格筋の当利用に及ぼす影響。Peptide Hormones in Pancreas 1997；17：177-81。
- 2) 宇都宮一典 ほか。糖尿病ラットにおける腎肥大ならびに IGF-I 遺伝子発現に及ぼす大豆たんぱくの影響。大豆たんぱく研究会誌 1997；18：87-91。
- 3) Mori Y, Murakawa Y, Katoh S, Hata S, Yokoyama J, Tajima N, *et al.* Influence of highly purified ethyl icosapentate (EPA-E) on insulin resistance in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rat, a mode of spontaneous non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1997；46：1458-64。
- 4) 森 豊，村川祐一，横田邦信，横瀬琢男，横山淳一，田嶋尚子 ほか。加齢による内臓脂肪蓄積とインスリン分泌パターンの変化。臨床内分泌と代謝 1997；14：38-45。

- 5) 森 豊, 村川祐一, 横山淳一, 田嶋尚子, 池田義雄. インスリン非分泌系経口血糖降下剤長期投与による内因性インスリン分泌能の回復. 糖尿病 1997; 40: 817-20.
- 6) 森 豊, 村川祐一, 横瀬琢男, 横田邦信, 横山淳一, 池田義雄 ほか. 耐糖能低下例にみる内蔵脂肪蓄積と食餌因子の関与. 肥満研究 1997; 3: 47-52.
- 7) 森 豊, 畑 章一, 加藤秀一, 村川祐一, 横山淳一, 田嶋尚子 ほか. インスリン非分泌系, α -グルコシダーゼ阻害剤による内蔵脂肪蓄積の抑制と Macroangiopathy 進展阻止の可能性. 臨床薬理 1997; 28: 91-2.
- 8) Matsushima M, LaPorte RE, Maruyama M, Shimizu K, Nishimura R, Tajima N, for DERI Mortality Study Group. Geographic variation in mortality among individuals with youth-onset diabetes mellitus across the world. Diabetologia 1997; 40: 212-6
- 9) 加藤秀一, 森 豊, 横山淳一, 畑 章一, 村川祐一, 田嶋尚子 ほか. OLETF ラットに関する研究 第6報: 体脂肪分布ならびに耐糖能に及ぼす長期運動, 食事制限の効果. 糖尿病 1997; 40: 539-46.
- 10) Ishibashi K, Kageyama S, Sakurai T, Murakawa Y, Aihara K, Yokota K, *et al.* Inhibitory effects of insulin on intracellular calcium and aggregatory response of platelets are impaired in hypertensive subjects with insulin resistance. Hypertens Res 1997; 20: 225-31.
- 11) 櫻井達也, 景山 茂. 本態性高血圧患者における降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響. 慈恵医大誌 1997; 112: 189-99.
- 12) 村川祐一, 森 豊, 横瀬琢男, 畑 章一, 加藤秀一, 横田邦信 ほか. 加齢による体脂肪分布とインスリン分泌パターンの変化に関する研究. 肥満研究 1997; 3: 105-9.
- 13) Funakoshi S, Hirano A, Beckwith M, Asai O, Jorgensen G, Tian Z (NCI, USA), *et al.* Antitumor effects of nonconjugated murine Lym-2 and human-mouse chimeric CLL-1 monoclonal antibodies against various human lymphoma cell lines in vitro and vivo. Blood 1997; 90: 3160-6.
- 14) Funakoshi S, Asai O, Hirano A *et al.* Effects of CD40 stimulation in the prevention of human EBV-lymphomagenesis. Leuk Lymphoma 1997; 24: 187-99.
- 15) Ichiba T, Kuraishi Y, Sasaki O, Nagata S, Kurata T, Hattori S (NIH, Japan), *et al.* Enhancement of guanine-nucleotide exchange activity of C3G for Rap1 by the expression of Crk, CrkL, and Grb2. J Biol Chem 1997; 272: 215-20.
- 16) Ogasawara H, Nishio K, Ichida T, Arioka H, Fukuoka K, Sijo N (NCC, Japan). In vitro enhancement of antitumor activity of water-soluble docarmycin derivative, KW-2189, by caffeine-mediated DNA-repair inhibition in human lung cancer cells. Jpn J Cancer Res 1977; 88: 1033-7.
- 17) 渡辺 浩, 浅井 治, 多田則道, 矢野真吾, 加藤明德, 香取美津治 ほか. ABC major mismatch 非血縁者間骨髄移植後の急激な溶血性貧血. 臨床血液 1997; 38: 14-20.
- 18) Kishi T, Sasaki H, Akiyama N, Ishizuka T, Sakamoto H, Aizawa S (NCC, Japan), *et al.* Molecular cloning of human GRB-7 co-amplified with CAB1 and c-ERBB-2 in primary gastric cancer 1. Biochem Biophys Res Commun 1997; 232: 5-9.
- 19) Yuasa H, Hamajima N, Ueda R, Ohno R, Asou N (Aichi Cancer Center, Japan), Kuraishi Y, *et al.* Case-control study of leukemia and diagnostic radiation exposure. Int J Hematol 1997; 65: Z51-61.
- 20) 小林 直, 中村 督, 薄井紀子, 山崎博之, 内田 賢, 久保宏隆 ほか. 単一施設での乳癌の術前・術後補助療法の治療成績. 乳癌の臨床 1998; 1: 125-7.
- 21) 山下晃徳, 内田 賢, 井上裕子, 中野聡子, 武山 浩, 倉石安庸 ほか. 乳腺分泌癌の1例. 乳癌の臨床 1997; 12: 536-40.
- 22) 岡 尚省, 持尾聡一郎, 佐藤浩則, 片山 晃, 井上聖啓. 多系統萎縮症患者の自律神経機能障害—RR 間隔と収縮期血圧の周波数解析による検討. 自律神経 1997; 34: 322-6.
- 23) 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, England: John Wiley & Sons 1997. p. 139-44.
- 24) 栗田 正, 井上聖啓. 事象関連電位 P300 の臨床応用—非痴呆症, 痴呆性疾患における応用—. 第12回生体・生理工学シンポジウム論文集 1997: 457-9.
- 25) 栗田 正, 片山 晃, 森田昌代, 栗田正文, 井上聖啓. Alzheimer 型痴呆, 混合型痴呆患者における転倒骨折と認知機能障害, 問題行動との関係. 日老医誌 1997; 34: 662-7.
- 26) 橋爪良幸. 心筋虚血および供血再灌流不整脈に対するフレカイニドの効果の検討. 慈恵医大誌 1997; 112: 439-52.
- 27) Nishino H, Tsunoda Y, Owyang C (University

of Michigan). Mammalian bombesin receptors are coupled to multiple signal transduction pathways in pancreatic acini. *Am J Physiol* 1998; 274: G525-34.

- 28) 富田秀人, 西野博一, 帆足誠司, 新津彰良, 河野通康, 相沢亮一. 膵再生時における膵腺房細胞の超微形態学的検討. *臨床電顕誌* 1997; 13: 73-4.
- 29) Nishino H, Tomita H, Niitsu A, Kohno M, Aizawa R. Pancreatic microcirculation of acute edematous pancreatitis—using new bradykinin inhibitor—. *Microcirculation annu* 1997; 13: 73-4.

II. 総 説

- 1) 田嶋尚子, 丸山道彦, Ronald E LaPorte. 糖尿病—小児 IDDM の疫学—. *日本臨床* 1997; 55: 527; 32.
- 2) 宇都宮一典. 糖尿病透析患者の合併症, 管理上の特徴と注意点. *血糖コントロール腎と透析* 1997; 43: 399; 403.
- 3) 松島雅人, 清水佳苗, 田嶋尚子. 小児糖尿病合併症の進展と長期予後. *日本臨床*. 1997; 55 (増刊): 550-7.
- 4) 土橋史明, 薄井紀子, 倉石安庸. 低形成性白血病の治療法. *Medicina* 1997; 34: 1100-2.
- 5) 浅井 治, 星 順隆. 末梢血幹細胞移植の実際. *産婦人科の実際* 1998; 47: 29-3.
- 6) 橋本信也. 慢性疲労症候群と fibromyalgia. *医学のあゆみ* 1997; 182: 698-704.
- 7) 橋本信也. 慢性疲労症候群の最近の知見. *現代医療*. 1997; 29: 711-5.
- 8) 橋本信也. CFS とうつ. *Pharma Medica* 1997; 15: 79-87.
- 9) 持尾聰一郎. 低血糖および低血糖症の発症機序について. *日本醫事新報* 1997; 3838: 92-3.
- 10) 持尾聰一郎. 代謝系疾患の薬物療法: 糖尿病性神経障害. *薬事新報* 1998; 1997: 295-301.

III. 学会発表

- 1) Tajima N. Incidence trends of IDDM in children—a worldwide perspective. 16th International Diabetes Federation. Helsinki. July.
- 2) Sasaki T, Nemoto M, Ohashi T, Mizobuchi K, Eto Y, Tajima N. Down regulation of mRNA level for X-linked genes and haploinsufficiency associated with male sex chromosome aneuploidy. American Society of Human Genetics, 47th Annual meeting. Baltimore. October.
- 3) Mori Y, Murakawa Y, Yokose T, Katoh S, Yokoyama J, Tajima N, *et al.* Close correlation of intra-muscular fat accumulation to hyperin-

sulinemia in obese men. American Diabetes Association's 57th Annual Meeting and Scientific Sessions. Boston. June.

- 4) Matsushima M, Tajima N. Geographic variation in IDDM mortality across the world, International Diabetes Epidemiology Group Symposium. Savonlinna. July.
- 5) Kuraishi Y, Dobashi N, Usui N, Yamazaki H, Asai O, Kaito H, *et al.* Oral etoposide in combination with doxorubicin, vincristine and prednisolone (AVEP) in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. 39th Am Soc Hematol. San Diego. December.
- 6) Usui N, Dobashi N, Kato A, Maki N, Asai O, Kobayashi T, *et al.* Prognostic significance of age and cytogenetics in elderly patients with acute myeloid leukemia. 39th Am Soc Hematol. San Diego. December.
- 7) 小林 直, 山崎博之, 薄井紀子, 荻原朝彦, 稲本幸雄, 小笠原勇人 ほか. Stage III 乳癌に対する systemic neoadjuvant therapy (NAT). 第 35 回日本癌治療学会. 京都. 10 月.
- 8) Asai O, Yano S, Kato A, Watanabe H, Katori M, Nagamine M, *et al.* Adding busulfan with cyclophosphamide-total body radiation as preparative regimen for allogeneic transplantation reduced relapse rate in myeloid leukemia. 39th Am Soc Hematol. San Diego. December.
- 9) 橋本信也. プライマリケアと卒前教育 (シンポジウム). 第 20 回日本プライマリケア学会. 東京. 6 月.
- 10) 藤田修三, 金月 勇, 中山伊知郎, 小澤義典, 横山徹, 黒坂大太郎 ほか. ヒト赤血球電気泳動度と glycerol 抵抗性に関する検討. 第 25 回日本臨床免疫学会総会. 東京. 9 月.
- 11) Mochio S, Oka H, Sato H, Katayama K, Kurita A, Inoue K. Quantitative evaluation of motor activity in Parkinson's disease using actigraphy. 16th World Congress of Neurology. Buenos Aires. Sept.
- 12) Oka H, Mochio S, Sato H, Inoue K. Evaluation of thermosensation by new heat flux technique. 16th World Congress of Neurology. Buenos Aires. Sept.
- 13) Kurita A, Morita M, Katayama K, Mochino S, Inoue K. Visual hallucinations and P300 event-related potentials in patients with Parkinson's disease. 16th World Congress of Neurology. Buenos Aires. Sept.
- 14) 清水光行. 活性変異 Ras 誘導性および圧負荷によ

- る心肥大に対する cAMP 依存性経路の影響. 第 62 回日本循環器学会総会. 東京. 3 月.
- 15) 小川和彦, 清水光行, 中野知子, 佐々木英樹, 中村尚夫, 小峰武明 ほか. 摂取蛋白価の違いにより心予備能は影響を受ける. 第 62 回日本循環器学会総会. 東京. 3 月.
 - 16) 上原良樹 ほか. 静脈グラフト近位側吻合部に対するステントの有用性. 第 11 回日本冠疾患学会学術集会. 神戸. 12 月.
 - 17) Nishino H, Tomita H, Niitsu A, Kohno M. The nature of pancreatic microcirculation. Organized Symposia 6, Role of microcirculation in pancreatic function. The Third Asian Congress for Microcirculation. Bangkok, October.
 - 18) 富田秀人, 新津彰良, 河野通康, 石田伊砂子, 関本健人, 室井忠樹 ほか. ラット萎縮膵モデルにおける導管系細胞の形態学的検討. 第 39 回日本消化器病学会大会. 福岡. 10 月.
 - 19) 新津彰良, 富田秀人, 河野通康, 石田伊砂子, 関本健人, 室井忠樹 ほか. 新しい高脂血症モデルラット作製の試み—急性セルレイン膵炎モデルを用いた検討. 第 39 回日本消化器病学会大会. 福岡. 10 月.
 - 20) 河野通康, 富田秀人, 新津彰良, 石田伊砂子, 関本健人, 室井忠樹 ほか. 各種膵胆管結紮モデルにおける膵の形態学的変化. 第 39 回日本消化器病学会大会. 福岡. 10 月.
 - 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. 慢性疲労症候群における身体症状と精神症状の検討. 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 8 年度研究業績報告書. 1997; 36-40.
 - 3) 倉石安庸. 質疑応答: 悪性リンパ腫寛解後の治療. 日本医事新報 1997; 3818: 87-8.
 - 4) 持尾聰一郎, 栗田 正. 糖尿病性自律神経障害と狭心症. 木全心一編. 質疑応答による虚血性心疾患. 東京: 日本医事新報社, 1998. p. 51-3.
 - 5) 栗田正, 井上聖啓. 脊髄由来の痛み. 高橋 徹 ほか編. 最新脳と神経化学シリーズ 6 痛みの科学. 東京: メジカルビュー社; 1997. p. 117-24.

IV. 著 書

- 1) 田嶋尚子, 浅尾啓子. 内科医からみた小児糖尿病. 日本糖尿病学会編. 糖尿病学の進歩(第 31 集)1997. 東京: 診断と治療社; 1997. p. 169-74.
- 2) 横山淳一. 管理の指標とその活用. 堀田 饒ほか編. 糖尿病臨床ノート 5 (発症機序・分類・診断). 東京: 現代医療社; 1997. p. 161-82.
- 3) 倉石安庸. 貧血, 白血病, 出血性素因. 中野昭一編. 図説・病気の成立ちとからだ [II]. 東京: 医歯薬出版; 1997. p. 90-101.
- 4) 薄井紀子. 抗癌剤. 橋本信也編. 治療薬ハンドブック. 東京: 羊土社; 1997. p. 179-95.
- 5) 橋本信也. 慢性疲労症候群と感染症. 井村裕夫, 他監修. 最新内科学大系. プロGRESS 感染症. 東京: 中山書店; 1997. p. 66-74. 全身倦怠. 38-41.

V. その他

- 1) 田嶋尚子. 糖尿病の予防・疫学に関する研究 (小児 IDDM 合併症の進展と長期予後). 厚生省長期慢性疾患総合研究事業・糖尿病及びその合併症の予防と疫学に関する研究. 平成 9 年度糖尿病調査研究報告書. 1997; 54-5.

内科学講座第4

教授：望月 正武	循環器病学・心臓代謝
助教授：外丸 晃久	循環器病学
助教授：多田 紀夫	脂質代謝学・動脈硬化
助教授：田井 久量	呼吸器病学
助教授：武田 信彬	循環器病学・心臓代謝・糖尿病学
助教授：佐藤 哲夫	呼吸器病学
助教授：山田 尚 (兼任)	分子腫瘍学・臨床血液学
講師：浅野 次義	神経内科学・糖尿病学
講師：野間 健司	循環器病学
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：立石 修	循環器病学
講師：谷口 正幸	循環器病学・心臓代謝
講師：吉川 誠	循環器病学
講師：渡辺 久之	循環器病学
講師：関 晋吾	循環器病学・心臓代謝
講師：会沢 治	循環器病学
講師：池脇 克則	脂質代謝学・動脈硬化
講師：田辺 修	呼吸器病学
講師：本郷 賢一	循環器病学

研究概要

① 本院

I. 心電図および心音図

冠動脈狭窄音計測システムの開発を開始し、その臨床応用について、また、心房細動例を対象にした前向き調査においてその臨床的特徴について検討。

II. 超音波および超音波ドップラー

1. Acoustic Quantification (AQ) 法での左室拡張能評価

AQ 法より算出される指標 (PFR, TPR) が左室拡張能評価として臨床的に有用か否かを検討。

2. Doppler Flow Wire

再灌流療法に成功した急性心筋梗塞患者において責任冠動脈血流波形と救助心筋の程度との関連性につき検討。

3. Therapeutic drug monitoring

胃排出能の違いによるニフェジピン特効薬の吸収・降圧効果の違いを比較検討し、また、消化管運動賦活薬シナプリド併用による胃排出能を亢進させ

た場合の影響について検討。

III. 心筋細胞生理

単離心室筋細胞を用いた実験を行い、収縮蛋白系 Ca 感受性の新しい評価法の開発と、これを用いて種々の強心薬の効果につき検討。リーズ大学との共同研究では、単離心室筋細胞での筋小胞体よりのカルシウム放出調節機構について検討中。

IV. 不整脈に関する研究

慢性ではない心房細動の患者に対する抗不整脈投与前後での心電図の細動波形から、除細動後の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。方法は、抗不整脈投与前後でのホルター心電図の波形を AD 変換し電位の大きさの変化・分散等をコンピューター解析。

V. 冠動脈硬化の組織学的研究

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。被包した分岐部を取り出し抗アンジオテンシン変換酵素 (以下 ACE) 抗体にて免疫染色を行ない、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. 血栓溶解療法、血管新生療法

1. 血栓溶解療法

超音波併用による 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。現在、経胸壁照射のための超音波プローブを開発中。

2. 血管新生療法

犬急性心筋梗塞モデルを用いて、血管新生因子 (VEGF と β FGF) 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し、有意な血管新生の増強と心機能の改善効果を確認。

VII. 睡眠時呼吸障害に関する検討・気管支肺胞洗浄液 (BAL) の免疫学的検討

1. 慢性呼吸不全および虚血性心疾患における睡眠時呼吸障害に関する検討

睡眠時の無呼吸、低換気が見られる患者の病態把握のために夜間睡眠中の呼吸モニターを実施し、酸

素投与、陽圧呼吸などの治療適応を決定するとともに自覚症状、肺機能、臨床検査、予後について検討。

2. 気管支肺胞洗浄液 (BAL) の免疫学的検討
びまん性肺疾患の病態の解明のために、BAL 中の細胞成分の観察及び液体成分を免疫学的に分析。

VIII. 咳嗽時の胸郭運動の加速度変化の研究

咳嗽時の胸郭表面に発生する加速度を検出し、咳嗽を特有な胸郭の動きとして測定。低域の周波数特性を改良した加速度センサーを胸郭表面に3次元方向に貼付し、咳嗽時の音声成分を除去した後、胸郭運動の加速度変化を記録。

IX. 小細胞肺癌 (SCLC) 細胞内の proGRP およびその受容体の発現状況に関する研究

SCLC 組織内の proGRP の発現状況を検討。proGRP 遺伝子および GRPR 遺伝子の発現がともに陽性であった2例の SCLC 患者では、GRP の auto-crine growth factor としての機能が推測される。

X. 抗 SS-A 抗体によるサイトカインの産生誘導と肺線維症の発症

肺線維症の発症については各種サイトカインの複雑な関与が想定され、抗 SS-A 抗体によるサイトカインの産生誘導が肺線維症を発症させるという仮説を立て、検討を進めている。

XI. 呼吸器疾患に対する分子生物学的研究

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検討。

② 青戸病院

I. 循環器病学

1. 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。摘出灌流心モデルとイオン指示薬を用いて、虚血における細胞内 Ca²⁺ の上昇に対する K チャネル開口薬、閉鎖薬さらに Na⁺/Ca²⁺ 交換系阻害薬の効果を検討。

2. 各種病態モデルを用いた摘出灌流心における細胞内イオン動態の研究

Fura-2, BCECF を用いて細胞内 Ca, pH を測定。実験的糖尿病モデルにおける虚血耐性の機序を Na⁺/H⁺ 交換系活性より検討。圧負荷肥大心におけ

る Na⁺/Ca²⁺ 交換系や筋小胞体などの細胞内 Ca²⁺ 調節機構の活性の変化を評価。

3. ラット摘出心灌流モデルにおける一酸化窒素 (NO) の動態

ラット摘出心灌流モデルにおける虚血・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。酸素分圧の変化が NO 産生の制御に関連していることを観察。さらに preconditioning における NO 動態についても検討。

4. 心臓疾患モデルにおける心筋細胞のリモデリングの検討

自然発症心不全ラット、アドリアマイシン心筋症ラット、糖尿病性心筋症ラット、SHR などを使用して、心エコー法に加え、心筋リモデリングについて細胞レベルで検討 (文部省科研費)

5. ミトコンドリア遺伝子に関する検討

ヒト生検心筋、剖検心筋、白血球サンプルを用いてミトコンドリア遺伝子異常を検討。心疾患の発症前および早期診断、さらに治療への応用を検討。

6. ACE 遺伝子多型の解析

各種心疾患において ACE 遺伝子多型と臨床パラメーターとの相関などを検討。

7. 心肥大、心不全のメカニズムに関する研究

肥大心筋、不全心筋における DNA 合成および細胞周期についてフローサイトメトリーや免疫組織化学的手法を用いて検討。

8. ミトコンドリア増殖因子の検討

心筋細胞でミトコンドリアが増殖する病態で、その増殖因子に関する遺伝子の検討。

9. 拡張型心筋型、心筋炎におけるアポトーシスの検討。

II. 脂質代謝・動脈硬化

1. 動脈硬化と関連の深い異常リポ蛋白の同定や定量

a. 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)

b. 食後高脂血症の診断とレムナント・リポ蛋白の関連性の検索 (平成9年度科研費)

2. 安定同位体を使った新しいアポ蛋白代謝検査による脂質代謝異常症の検討

a. 骨髄増殖性疾患での低コレステロール血症

b. III型高脂血症での高レムナント血症 (平成9年度科研費)

- c. 原発性胆汁性肝硬変症での高 HDL 血症
- d. アポ蛋白 E 欠損症でのリポ蛋白代謝異常症
- 3. 種々の薬物治療の HDL 亜分画に及ぼす影響シロスタゾール, トログリタゾン, 抗甲状腺ホルモン製剤等の薬物の LpA-I 濃度に及ぼす影響について検討。
- 4. 透析患者での脂質代謝異常症の検討
透析患者のアポ蛋白組成 (LpE, LpC-III, LpA-I, LpA-I: A-II 粒子) について検討。
- 5. 抗高脂血症の新薬開発における第 2 相, 第 3 相の試験に参加
- 6. 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, BCN-1 転写因子に関する研究 (平成 9 年度科研費)。

III. 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。
- 2. 抗腫瘍薬に関する研究
白血病細胞に対する抗腫瘍薬の作用機序を細胞周期およびアポトーシスに対する影響から検討。
- 3. インターフェロン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増殖抑制がある。その抑制作用機序に関し, 耐性株細胞を用いて情報伝達系の観点から研究。
- 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。

IV. 神経

- 1. 糖尿病性末梢神経障害の研究
表在知覚検査機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。
- 2. 中枢神経機能の研究
脳梗塞後遺症における中枢性のめまいの発症要因の分析と治療の効果。
- 3. 糖尿病および肥満の研究
肥満における腰痛症, 膝関節痛の発症についてボディコンポジションの分析からの新しいアプローチの検討。

V. 呼吸器

- 1. 肺癌細胞へのアデノウイルスによるヒト・カルボキシエステルラーゼ遺伝子導入による

CPT-11 耐性克服の検討。

- 2. グルココルチコイド誘導プロモーターを介するパーフォリン遺伝子導入による肺癌腫瘍縮小効果の検討。
- 3. MIP-3a (macrophage inflammatory protein 3a) 遺伝子導入による歯状突起細胞の腫瘍局所誘導と抗腫瘍効果の検討。

③ 第三病院

I. 呼吸器病学

- 1. 臨床分離結核菌株の *pncA* 遺伝子変異の検討。
臨床分離結核菌株における *pncA* 遺伝子変異を polymerase chain reaction (PCR)-direct sequence 法を用いて検討。32 名の肺結核患者から分離された結核菌 32 菌株において *pncA* 遺伝子変異は認められなかった。PCR-direct sequence 法は結核菌株の *pncA* 遺伝子変異の検出法として正確な方法であると考えられた。
- 2. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症における血清 carbohydrate antigen 19-9 値に関する検討。
肺 MAC 症の血清 CA19-9 値は気管支拡張の拡がりの増強とともに高値を示し, 赤沈との間に有意な正の相関がみられた。肺 MAC 症の血清 CA19-9 値は長期に繰り返される MAC 感染の慢性気道炎症とそれに伴う気管支拡張の拡がりの増強により上昇すると考えられた。
- 3. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答。
治療経過と細胞性免疫応答との関連について検討中。

II. 循環器病学

- 1. 新世代ステント植え込み例における冠動脈リモデリングの遠隔期再狭窄に対する影響についての検討—血管内超音波の経時的追跡—
各種新世代ステントにおける再狭窄に対するリモデリングの影響について IVUS により比較検討している。
- 2. ACE 遺伝子多型性と PTCA 後再狭窄の関係
血管の intimal hyperplasia と関係のある ACE 遺伝子多型 DD 型とステント留置後の再狭窄との関係についての研究。
- 3. 冠動脈疾患におけるステント植え込み症例の心筋 SPECT を用いた心筋 viability の評価
急性冠症候群に対してステント挿入試行例の 3 カ月, 6 カ月後の Tl-201 および BMIPP をもちいた SPECT を施行し, ステント挿入の有効性と意義を

心筋 viability から評価した。

- 4 低左心機能患者の心事故発生に関するシベンゾリンの影響
シベンゾリン服用者で左心機能低下症例の心事故発生率を調査中。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hongo K, Pascarel C, Cazorla O, Gannier F, LeGuennec JY, White E. Gadolinium blocks the delayed rectifier potassium current in isolated guinea-pig ventricular myocytes. *Exp Physiol* 1997; 82: 647-56.
- 2) Komukai K, Kurihara S. Length dependence of Ca^{2+} -tension relationship in aequorin-injected ferret papillary muscles. *Am J Physiol* 1997; 273: H1068-74.
- 3) Komukai K, Ishikawa T, Kurihara S. Effects of acidosis on Ca^{2+} sensitivity of contractile elements in intact ferret myocardium. *Am J Physiol* 1998; 274: H147-54.
- 4) Mochizuki S, MacLeod KT. Effects of hypoxia and metabolic inhibition on increases in intracellular Ca^{2+} concentration induced by Na^+/Ca^{2+} exchange in isolated Guinea-pig cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2979-87.
- 5) Obata S, Itou T, Tateishi O. Characteristics of heart rate variability in healthy subjects. *Jikeikai Med J* 1996; 43: 243-53.
- 6) Tateishi O, Gotou Y, Itou 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.
- 7) Tateishi O, Hayashi J, Honda Y, Gotou Y, Nogimura T, Itou T, Obata S, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. Circadian variation of the occurrence of paroxysmal atrial fibrillation. *Ther Res* 1998; 19: 249-52.
- 8) Ostrowski J*, Florio SK*, Denis GV*, Suzuki H, Bomsztyk K*. (*Dept Medicine, Univ Washington). Stimulation of p85/RING3 kinase in multiple organs after systemic administration of mitogens into mice. *Oncogene* 1998; 16(9): 1223-7.
- 9) O'Neill BC*, Suzuki H., Loomis WP*, Denisenko O*, Bomsztyk K*. (*Dept Medicine, Univ Washington). Cloning of rat laminin gamma 1-chain gene promoter reveals motifs for recognition of multiple transcription factors. *Am J Physiol*

1997; 273: F411-20.

- 10) Bomsztyk K*, Van Seuningen*, Suzuki H., Denisenko O*, Ostrowski J* (*Dept Medicine, Univ Washington). Diverse molecular interactions of the hnRNP K protein. *FEBS Lett* 1997; 403: 113-5.
- 11) Iwase S, Furukawa Y*, Kikuchi J*, Nagai M, Yamada H, (*Jichi Medical School, Div. of Hemopoiesis) *et al.* Modulation of E2F activity is linked to interferon-induced growth suppression of hematopoietic cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 12406-14.
- 12) Kikuchi J*, Furukawa Y*, Iwase S, Terui Y*, (*Jichi Medical School, Div. of Hemopoiesis) *et al.* Polyploidization and functional maturation are two distinct processes during magakaryocytic differentiation: Involvement of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in polyploidization. *Blood* 1997; 89: 3980-90.
- 13) Furukawa Y* and Iwase S. (*Jichi Medical School). Antileukemic effect of interferon- α is mediated through down-modulation of E2F activity. *Leukemia* 1997; 11(Suppl.): 446-8.
- 14) Kubo N*, Kikuchi J*, Furukawa Y*, Iwase S, Yamada H. (*Jichi Medical School) *et al.* Regulatory effects of aggregated LDL on apoptosis during foam cell formation of human peripheral blood monocytes. *FEBS Lett* 1997; 409: 177-82.
- 15) Nakamura M*, Tshunoda A*, Furukawa Y*, Kikuchi J*, Iwase S. (*Jichi Medical School) *et al.* CMP-NeuAc; Galb1-4GlcNac2 6sialyltransferase catalyzes NeuAc transfer to glycolipids. *J Lipid Res* 1997; 38: 91-102.
- 16) Terui Y*, Furukawa Y*, Kikuchi J*, Iwase S, Miura Y*, (*Jichi Medical School) *et al.* Bcl-x is a regulatory factor of apoptosis and differentiation in magakaryocytic lineage cells. *Exp Hematol* 1998; 26: 236-44.
- 17) Huang Y*, Ishiko T*, Nakada S, Utsugisawa T*, Tomohisa Kato*, (Harvard Medical School) *et al.* Role for E2F in DNA damage-induced entry of cells into S phase. *Cancer Res* 1997; 57: 3640-3.
- 18) Huang Y*, Ishiko T*, Nakada S, Utsugisawa S*, Kato T*, (*Harvard Medical School) *et al.* Proapoptotic effect of the c-Abl tyrosine kinase in the cellular response to 1 β -D-arabinofuranosylcytosine. *Oncogene* 1997; 15(10): 1947-52.
- 19) Yuan TM*, Utsugisawa T*, Huang Y*, Ishiko T*, Nakada S, (*Harvard Medical School) *et al.*

- Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase by c-Abl in the genotoxic stress response. *J Biol Chem* 1997; 272: 23485-8.
- 20) Yuan ZM*, Huang Y*, Ishiko T*, Nakada S, Utsugisawa T*, (*Harvard Medical School) *et al.* Regulation of Rad51 function by c-Abl in response to DNA damage. *J Biol Chem* 1998; 273: 3799-802.
 - 21) Liu LM, Kato M, Takeda N. Alterations of myosin isoenzymes and ADP/ATP carrier in Goldblatt hypertensive rats. *Exp Clin Cardiol* 1997; 2: 199-203.
 - 22) Takeda A, Takeda N. Different pathophysiology of cardiac hypertrophy in hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2961-5.
 - 23) Takeda A, Takeda N, Sakata A, Iwai T, Tanamura A, Suzuki H *et al.* What is the nature of multinucleated giant cells in giant cell myocarditis? *Cardiovasc Pathobiol* 1997; 2: 119-25.
 - 24) Yamazaki T, Tomaru A, Wagatsuma K, Kudo M, Baba J, Takikawa K, *et al.* Percutaneous transluminal coronary angioplasty for morphologic left anterior descending artery lesion in a patient with dextrocardia: a case report and literature review. *Angiology* 1997; 48: 451-6.
 - 25) Ishibashi K, Kageyama S, Sakurai T, Taniguchi I, Tajima N, *et al.* Inhibitory effects of insulin on intracellular calcium and aggregatory response of platelets are impaired in hypertensive subjects with insulin resistance. *Hypertens Res* 1997; 20: 225-31.
 - 26) 立石 修, 伊藤哲志, 須田 健, 小幡進一郎, 望月正武. 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.
 - 27) 稲葉敏, 関川哲明, 高原忍, 越智慶子, 中田秀二, 他. 造血管腫瘍患者における抗生剤不応性有熱例に対する flucanazole の臨床効果の検討. *臨床と研究* 1997; 74: 232-8.
 - 28) 野間健司, 宮崎秀和, 安澤龍宏, 三好 邦, 林 裕作, 望月正武 他. 洞不全症候群に対する Ameginium Metilsulfate の治療効果. *J Cardiol* 1997; 30: 29-35.
 - 29) 青木 薫, 吉村邦彦, 帆足茂久, 牛尾龍朗, 田井久量, 伊坪喜八郎ほか. 腫瘍組織内にサルコイドーシス様反応を認めた原発性肺腺癌の 1 例. *日胸疾患誌* 1997; 35: 466-70.
 - 30) 谷口郁夫, 景山 茂, 望月正武. 糖尿病および耐糖能異常を伴う高血圧患者に対する塩酸ベナゼプリルの耐糖能および血清脂質に及ぼす影響. *薬理と治療* 1997; 25: 219-25.
- ## II. 総 説
- 1) 田辺 修. 本邦におけるインフルエンザ流行における死亡例およびその死因の年次統計. *日本臨牀*, 1997; 55: 2682-6.
 - 2) 古田島太, 佐藤哲夫. 肺炎と肺臓炎はどう異なるか—病歴・症状・身体所見— *medicina* 1997; 34: 1942-5.
 - 3) 会沢 治, 川上牧夫, 望月正武. 各種疾患・病態にみられる心血管, 血圧異常, 全身性壊死性血管炎, 過敏性血管炎. *日本臨床* 1996; 15: 179-84.
 - 4) 立石 修. 心筋の hibernation と stunning. *総合臨床* 1998; 47: 837-8.
 - 5) 多田紀夫. 知っておきたい 200 ワード. 現代医学用語集「レムナント粒子」. *医学のあゆみ*. 1997; 181(9): 868-9.
 - 6) 岩崎雅文, 多田紀夫. 高脂血症のコントロール運動療法のプログラミング. *総合臨床* 1997; 46: 2137-40
 - 7) Takeda N. Cardiomyopathies and mitochondrial DNA mutations. *Mol Cell Biochem.* 1997; 176: 287-90.
 - 8) 岩瀬さつき. インターフェロンの耐性メカニズム. *臨床免疫* 1998; 30(414): 414-7.
 - 9) 多田紀夫, 西出良一, 田中康之, 齊藤奈々子. レムナントと心血管イベント. *臨床医*, 1998; 24(1): 70-3.
 - 10) 谷口郁夫, 景山 茂. 糖代謝異常と自律神経障害. *循環器科* 1997; 42: 212-7.
- ## III. 学会発表
- 1) Hongo K, White E, LeGuennec JY, Orchard CH. The effect of mechanical stretch on $[Ca^{2+}]_i$, $[Na^+]_i$, and Ca current in rat ventricular myocytes. 第 61 回日本循環器学会. 東京. 4 月.
 - 2) Fukakusa M, Sato T, Furuhashi H. Coughing measurement using accelerometer. ALA/ATS 1997 International Conference. San Francisco. May.
 - 3) Tanabe O, Anzai C, Shimizu A, Uchida K, Hoashi S, Morokawa N, Tada H, Eto Y, Yoshimura K. Regulation of gene expression by erythromycin in bronchial epithelial cells. ALA/ATS 1997 International Conference. San Francisco. May.
 - 4) Iwano K, Manome Y, Kawahara K, Uchiyama H, Mochizuki S, Ohno T. Adenoviral gene therapy with dCK/ara-C system for vascular smooth muscle proliferation after arterial injury. The 3rd Annual Meeting, the Japan Society of Gene Ther-

- apy. Tokyo. May.
- 5) Mogi J, Tanoiri T, Honda Y, Mutou M, Shibata T, Mochizuki S. The effect of arterial burst pacing on atrial fibrillation: A study of the mechanism of atrial fibrillation using partial atrial capture and entrainment. 97 EUROPACE. Athens. Jun.
 - 6) Kawai M, Steele D, Orchard CH. Ca^{2+} inhibits spontaneous Ca^{2+} release from the sarcoplasmic reticulum of skinned myocytes from rat hearts. Physiological Society Meeting, Bristol, Sep.
 - 7) Hongo K, Kusakari Y, Konishi M, Kurihara S, Mochizuki S. A method to estimate myofibrillar responsiveness to Ca^{2+} in isolated rat ventricular myocytes. 42nd Annual Meeting of Biophysical Society. Kansas City. Feb.
 - 8) 芝田貴裕, 武藤 誠, 橋本浩一, 岩野圭二, 小武海公明, 茂木純一ほか. 再灌流療法後の冠動脈血流波形の意義: 冠動脈血流波形は梗塞範囲の推定に有用か?. 第62回日本循環器学会. 東京. 3月.
 - 9) 本郷賢一, 望月正武, 草刈洋一郎, 栗原敏. 単一心室筋細胞レベルでの収縮蛋白系 Ca 感受性の新しい評価法. 第62回日本循環器学会. 東京. 3月.
 - 10) 武藤 誠, 橋本浩一, 岩野圭二, 小武海公明, 茂木純一, 芝田貴裕ほか. 経機骨動脈アプローチ PTCA 後の機骨動脈の障害は非侵襲的方法で診断可能か. 造影所見と触診所見, カラードップラー所見の比較. 第62回日本循環器学会. 東京. 3月.
 - 11) 岩野圭二, 望月正武, 馬目佳信, 大野典也. ラット頸動脈バルーン障害モデルにおけるアデノウイルスベクターを用いた Cytochrome P450 自殺遺伝子の血管平滑筋増殖抑制効果. 第62回日本循環器学会. 東京. 3月.
 - 12) 武田淳史, 武田信彬, 斉藤文洋, 河合祥雄, 岡田了三. 細胞周期から見た心臓弁膜症弁の検討. 日本内科学会. 大阪. 4月.
 - 13) 高原 忍, 井手口裕*, 岩瀬さつき, 関川哲明, 根本忠ほか. *福岡大学, 医学部, 臨床検査医学バンド3減少を呈する HS の新しい遺伝子変異. 日本血液学会, 4月. 京都.
 - 14) 浅野次義, 谷口郁夫, 加藤光敏, 望月恵子, 大沢真悟, 望月正武ほか. 糖尿病管理システムを用いた病診連携による糖尿病コントロール改善の試み. 第40回日本糖尿病学会. 東京. 5月.
 - 15) 古田島理佐, 青塚新一*, 藤波睦代*, 大川雅子*, 木下牧子**ほか. (*国立病院医療センター研究所, **国立病院医療センター膠原病内科) 全身性エリテマトーデスにおける血清 matrix metalloproteinase-3 と臨床パラメーターの関連. 第41回日本リウマチ学会, 名古屋. 5月.
 - 16) 岩瀬さつき, 古川雄祐* (自治医科大学), 山田順子, 山田尚. 造血発生インターフェロン耐性-IRF の役割. 第56回日本癌学会. 京都. 9月.
 - 17) 河野 毅, 関川哲明, 高原 忍, 中田秀二, 根本 忠ほか. 自家末梢血幹細胞移植を施行した恥骨および胸壁原発 Anaplastic Large Cell Lymphoma の一例. 日本臨床血液学会, 1997年. 東京. 10月.
 - 18) 関川哲明, 河野 毅, 高原 忍, 根本 忠, 藤川 透ほか. 髄液および胸水中に異型形質細胞を認め, 皮下および骨盤腔内に腫瘤を形成した形質細胞性腫瘍の一例. 日本臨床血液学会. 東京. 10月.
 - 19) Taniguchi M, *Altarejos JY, Clanachan AS, Lopaschuk G. *University of Alberta, Edmonton, AB Canada. Effects of 5-Amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleoside (Acadesine) on fatty acid oxidation during reperfusion of ischemic rat hearts. American Heart Association 70th Scientific Sessions. Florida, Nov.
 - 20) 関 晋吾, 伊達太郎, 林 裕作, 宮崎秀和, 野間健司, 望月正武ほか. 徐脈性不整脈症例における C 型肝炎ウイルス抗体陽性率. 第62回日本循環器学会. 東京. 3月.
 - 21) 小野寺達之, *A Martin Gerdes, 望月正武. *サウスダコタ大学. 自然発症高血圧心不全ラットの心不全時にみられる心筋細胞リモデリング (心筋細胞の延長と平坦化). 第62回日本循環器学会. 東京. 3月.
 - 22) 小林道子, 谷口郁夫, 伊達太郎, 和泉武彦, 関 晋吾, 望月正武 他. Nitric Oxide 産生における酸素分圧の影響—ラット摘出灌流心, 低酸素再酸素化モデルを用いて—. 第62回日本循環器学会. 東京. 3月.
 - 23) 山根禎一, *家坂義人, 合屋雅彦, 岡本美弘, 藤原秀臣. *土浦協同病院循環器センター内科. Koch 三角内における CS 入口部の局在と slow-pathway アブレーション至適通電部位の関係. 第62回日本循環器学会. 東京. 3月.
 - 24) 帆足茂久, 青木 薫, 清水 歩, 田辺 修, 安齋千恵子, 内田和宏 ほか. TTF-1 認識部位の付与による肺胞上皮細胞特異的な遺伝子導入の検討. 第38回日本呼吸器学会. 熊本. 3月.
 - 25) 玉利真由美*, 高橋 隆**, 田井久量, 中村祐輔* (*東京大学医科学研究所. **愛知がんセンター). 肺癌細胞株におけるエリスロマイシンの遺伝子発現に対する影響. 第38回日本呼吸器学会. 熊本. 3月.

IV. 著 書

- 1) 佐藤哲夫. 化学物質の吸入. 工藤翔二, 中田宏一郎, 貫和敏博編: 呼吸器疾患最新の治療 1998-2000: 南江堂, 1998; 135-7.
- 2) 多田紀夫. 高レムナント血症と食事療法. 立川俱子

編。平成9年度病栄協ガイドブック「高脂血症のすべて」。日本栄養士会。全国病院栄養士協議会；1998。p. 58-64.

- 3) Sharma BK, Takeda N, Ganguly NK, Singal PK. Adaptation biology and medicine vol.1. New Delhi. Narosa Publishing House, 1997.
- 4) Ostadal B, Nagano M, Takeda N, Dhalla NS: The developing heart. Philadelphia Lippincott-Raven: 1997.
- 5) 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'97。東京: 文光堂, 1997: 240-3.
- 6) 外丸晃久。心不全の薬物療法。宮野佐年, 江藤文夫編。リハビリテーションにおける薬物療法ガイド。東京: 医歯薬出版; 1998。96-103.

V. その他

- 1) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会(多田紀夫, 山田信博, 寺本民生, ほか)日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会報告(1)
- 2) 高脂血症診断ガイドライン: 1. 成人高脂血症の診断基準, 治療適用基準, 治療目標値。動脈硬化1997; 25(1・2): 1-34
- 3) 武田淳史, 武田信彬。ミトコンドリア遺伝子異常が心筋細胞に与える影響について。厚生省特発性心筋症調査研究班平成8年度研究報告集1997; 40-1
- 4) 竹田 宏, 田井久量。呼吸不全の薬物療法。宮野佐年, 江藤文夫編集。リハビリテーションにおける薬物療法ガイド。東京: 医歯薬出版, 1998: 139-43.
- 5) 外丸晃久。冠不全の薬物療法。宮野佐年, 江藤文夫編集。リハビリテーションにおける薬物療法ガイド: 東京: 医歯薬出版, 1998: 104-9.

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
助教授: 成宮 徳親	消化器病学
助教授: 溝呂木ふみ	血液病学
講師: 小笠原久隆	消化器病学, 肝分子生物学
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: 中田 哲也	臨床免疫学, 消化器病学
講師: 松藤 民子	消化器病学

研究概要

I. 肝細胞増殖因子(HGF)の肝癌細胞, 前肝癌細胞に対する作用に関する研究

腫瘍細胞に対するHGFの作用を検討するため、化学物質で肝癌細胞, 前肝癌細胞, 前腫瘍細胞を誘発し, in vivoでHGFを投与することにより, 増殖が促進されるかどうかを検討し, その機序をシグナル伝達の面から検討した。その結果, HGFは肝癌細胞において増殖を促進せず, 前肝癌細胞, 前腫瘍細胞においては増殖を促進した。HGFの受容体であるc-Metのリン酸化の検討でも, HGFは肝癌細胞においてc-Metのリン酸化を促進せず, 前肝癌細胞, 前腫瘍細胞においてはc-Metのリン酸化を促進した。

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

IFN療法の効果に宿主の免疫応答が関与すると予想されるが, これを明確にした報告はない。そこで, 宿主の免疫応答の指標としてTh1/Th2バランスを取り上げ, C型慢性肝炎のIFN投与初期における変化を, 最近開発されたフローサイトメトリーを用いた細胞内サイトカインを測定することにより算出し, ウイルスの消長と比較した結果, Th1/Th2バランスの変化の方向とインターフェロンの効果の間に関連を見出した。

III. 温熱療法とLAK細胞を用いた免疫療法の抗腫瘍効果に関する研究

腫瘍に対する温熱負荷および腫瘍特異的モノクローナル抗体結合LAK細胞投与の抗腫瘍効果を明らかにする目的で, ヒト大腸癌細胞株LS180移植ヌードマウスを用いて実験を行った。その結果, 温熱負荷群ではコントロール群に比べ腫瘍は著しく増

大した。一方、抗体結合 LAK 細胞投与群では強い抗腫瘍効果を認め、マウスの 75% は腫瘍形成を認めなかった。担癌ヌードマウスに温熱負荷と抗体結合 LAK 細胞投与の両者を行うと、腫瘍の増大はコントロール群に比べ抑制されたが、その程度はわずかで、有意な抗腫瘍効果は認めなかった。

IV. 肝代謝及び臨床薬理学的研究

1. CYP3A4 による薬物相互作用に関する臨床調査研究

主要な薬物代謝酵素であるチトクローム P4503A4 上での薬物相互作用を起こす危険性の高い薬剤の組み合わせを選択し、実際の併用状況との照合により、臨床で注意すべき併用例を検討した。その結果、CYP3A4 上での相互作用の危険性を持つ処方例は 1 割近く、高齢者の薬物治療が多剤併用になっており、多くの高齢者に Ca 拮抗薬またはベンゾジアゼピン誘導体が併用されている背景が明らかになったことより、高齢者はすでに潜在的に相互作用を起こす要因を持っていると考え、臨床的に問題となる阻害剤、diltiazem, erythromycin, cimetidine, 誘導剤、特に rifampicin などの CYP3A4 にとっての key drug が処方されている場合、注意が必要であることを示した。

2. 癌性腹膜炎に対する腹腔内投与時の遊離型 CDDP の動態に関する研究

遊離型 Cisplatin (CDDP) の生体内薬物動態と腎毒性との関連及びその効果について検討した結果、CDDP の腹腔内投与法は腹水中及び末梢血液中の遊離型 CDDP を長期間高濃度に維持でき、一方速やかな尿中遊離型の消失が観察され、腎毒性が軽減されていることが示された。

V. 原発性肝細胞癌の治療に関する研究

1. 大型肝癌に対する経皮的エタノール注入療法 (PEIT) の有効な治療効果判定法を確立するために、水溶性造影剤混合エタノール注入療法 (CM-PEIT) を考案し、その基礎的、臨床的検討を行った。その結果 CM-PEIT は、大型肝癌に対する PEIT の治療効果判定法として有用であることを示した。

2. 慢性肝疾患の進展に伴う血小板減少と、血小板増殖因子であるトロンボポイエチンとの関連を調べる目的で、健常者、慢性肝炎、肝硬変の 3 群間で、血小板数、PAIgG、血清トロンボポイエチン、CT 画像からの肝脾体積の相関を求めた。トロンボポイエチンの群間差はなく、全症例でみるとトロンボポイエチンと脾/肝体積比との相関を認めた。

VI. 門脈圧亢進症に関する検討

1. 赤外線電子内視鏡により観察した食道静脈瘤治療前後の胃粘膜下血管の変化

太まった血管から先細った枯れ枝状の分枝像、点・斑状の pooling 像、噴門周囲の蛇行・拡張した血管像を認めた。治療後に新たな pooling 像、噴門周囲の血管像の消失を認め、胃粘膜下血流への影響が示唆された。

2. 肝癌合併例の食道静脈瘤治療経過に関する検討

VII. 出血性胃潰瘍に関する検討

1. 止血後の潰瘍拡大に関する検討

2. H. pylori との関連について

3. 内視鏡的胃粘膜切除術が粘膜下層動脈に及ぼす影響についての臨床病理的検討

4. エタノール投与後の胃粘膜微小循環の赤外光による観察

VIII. 大腸疾患に関する検討

1. クロウン病に対する在宅成分経腸栄養法の検討

我々が開発したシアル酸と CRP を指標にしながら、成分栄養剤を 300 kcal ずつ段階的に減量する在宅成分経腸栄養法を施行した 18 例では、9 例 (50%) で長期緩解を持続し、4 例 (22%) で成分栄養剤の中止が可能であった。

2. 炎症性腸疾患の再発因子および難治性因子の検討

クロウン病と潰瘍性大腸炎の再発性因子と難治性について検討している。再発因子としては、ストレスと感染症が多く、難治性因子としてはストレスが大きな因子であった。病気の受容と様々なストレスリダクションの導入によって再発が減り、難治性の比率が減少している。

3. 大腸 MALT リンパ腫の内視鏡所見の検討

4. 腸管膜脂肪織炎の診断および治療法の検討

IX. 臨床血液学に関する研究

1. 70 歳以上の高齢者非ホジキンリンパ腫 (NHL) に対する LSG12 療法 (VEPA, FEPP 交代療法) の治療成績を CHOP 療法と比較し、performance status (PS) 良好のグループでは、寛解率、5 年生存率ともに有意差を認めず、PS 不良のグループでは、寛解率では LSG12 群が優るが、5 年生存率には有意差を認めなかった。PS 不良のグループでは、CHOP 療法による治療関連死が目立った。

CHOP療法はPS良好の高齢者NHLの標準的治療法となり得ると考えられた。

2. CD²⁺, CD19⁺, CD56⁺というT/B/NK系統の不規則な表面マーカーを呈した,成人急性リンパ性白血病の1例を報告した。

3. Lymphoma Study Groupの臨床研究に参加し,悪性リンパ腫,多発性骨髄腫の治療成績向上に努力した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Koguchi K, Murakami Y, Hayashi S. Involvement of antizyme-like regulatory protein in polyamine-caused repression of ornithine decarboxylase in insect-derived *trichoplusia ni* 5 cells. *Biochem Biophys Acta* 1997; 1357: 291-6.
- 2) 武内 力,成宮徳親,丸山達志,宮島浩人,杉本 泉,田中照二 ほか. 赤外線画像で描出される胃,大腸血管像に関する実験的検討. *Gastroenterol Endosc* 1997; 39(4): 771-8.
- 3) 杉坂宏明,成宮徳親,杉本 泉,中田哲也,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. *消化器内視鏡の進歩* 1997; 50: 8, 188-91.
- 4) Koguchi K, Kobayashi S, Hayashi T, Matsufuji S, Murakami Y, Hayashi S. Cloning and sequencing of human cDNA encoding ornithine decarboxylase antizyme inhibitor. *Biochem Biophys Acta* 1997; 1353: 209-16.
- 5) 成宮徳親,武内 力,常喜真理,杉本 泉,田中照二. 粘膜切除と粘膜下血管. *臨床消化器内科* 1997; 12(7): 969-74.
- 6) Joki M, Narimiya N, Kunihiro N, Watanabe T, Nakada T, Tanaka T, *et al.* Gastric ulcer hemorrhage treated by endoscopic hemostasis with histocryl. *Digestive Endosc* 1997; 9(4): 305-8.
- 7) 杉坂宏明,井上冬彦,石戸浩之,永山和男,田中照二,岩本公和 ほか. 病変局在部位別にみた早期大腸癌の病理学的検討. *Tama Sympo J Gastroenterol* 1997; 11(1): 41-6.
- 8) Murakami S, Ohnishi A, Kawai B, Kunihiro N, Nagayama K, Tanaka T, *et al.* Hepatic denervation ameliorates sodium and water retention in experimental cirrhosis in rats. *Dig Dis Sci* 1997; 42(11): 2292-8.
- 9) 村上重人,大西明弘,田中照二,川久保孝,高木宣行. CYP3A4による薬物相互作用に関する臨床調査研究. *慈恵医大誌* 1997; 112(6): 601-2.
- 10) 古島寛之,木島洋征,松藤民子,溝呂木ふみ,永山

和男,田中照二 ほか. 31年後の骨転移を契機として診断された副腎外褐色細胞腫の1例. *慈恵医大誌* 1997; 112(6): 755-6.

- 11) 井坂 剛,牛尾秀樹,河合文平,村上重人,永山和男,田中照二 ほか. 小腸原発悪性リンパ腫に合併した特発性アジソン病の1例. *慈恵医大誌* 1997; 112(6): 756.
- 12) Ogasawara H, Hiramoto J, Takahashi M, Shirahama K, Nagayama K, Tanaka T, *et al.* Hepatocyte growth factor stimulates DNA synthesis in rat preneoplastic hepatocytes but not in liver carcinoma cells. *Gastroenterology* 1998; 114(4): 775-81.

II. 総説

- 1) 大西明弘,川久保孝. 虚血性心疾患と硝酸薬. *日薬師会誌* 1997; 49(2): 189-96.
- 2) 大西明弘. 臨床試験第1相データの臨床医学への還元. *臨床薬理* 1997; 28(1): 77-8.
- 3) 大西明弘. 降圧薬の併用による相互作用. *Nikkei Medical* 1997; 4: 167-70.
- 4) 大西明弘. 降圧薬と他剤との相互作用. *Nikkei Medical* 1997; 5: 51-4.
- 5) 大西明弘. 臨床試験第1相データの臨床医学への還元. *臨床医薬* 1997; 13(10): 2466-74.
- 6) 成宮徳親. 出血性潰瘍. *今月の治療* 1997; 5(9): 1042-4.
- 7) 田中照二. 肝硬変の肝外所見. *慈恵医大誌* 1997; 112(5): 523-40.
- 8) 井上冬彦,深田雅之,杉坂宏明. 感染性腸炎. *Medicina* 1997; 34(9): 1703-5.

III. 学会発表

- 1) 丸山達志,成宮徳親,浜田宏子,宮島浩人,渡辺俊明,田中照二 ほか. 肝癌に合併する食道静脈瘤硬化療法について. 第53回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 4月. [*Gastroenterol Endosc* 38 (Suppl. 1): 542, 1997.]
- 2) 宮島浩人,成宮徳親,佐藤博光,常喜真理,杉本 泉,田中照二 ほか. 内視鏡的胃粘膜切除術が粘膜下層動脈に及ぼす影響についての臨床病理学的検討. 第53回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 4月. [*Gastroenterol Endosc* 38 (Suppl. 1): 551, 1997.]
- 3) 常喜真理,成宮徳親,浜田宏子,丸山達志,渡辺俊明,田中照二 ほか. エタノール投与後の胃粘膜微小循環の変化—赤外光を用いた胃内腔からの観察. 第53回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 4月. [*Gastroenterol Endosc* 38 (Suppl. 1): 561, 1997.]
- 4) 佐藤博光,成宮徳親,小田切理純,杉本 泉,渡辺

- 俊明, 田中照二 ほか. 出血性胃潰瘍止血後の潰瘍拡大の基礎的及び臨床的検討. 第 53 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 4 月. [Gastroenterol Endosc 38 (Suppl. 1): 566, 1997.]
- 5) 成宮徳親, 杉本 泉. 門脈圧亢進症における胃粘膜下血管の赤外線電子内視鏡による観察—食道静脈瘤に対する治療後の変化. 第 33 回日本肝臓学会, 第 83 回日本消化器病学会総会, 第 53 回日本消化器内視鏡学会合同開催. 名古屋. 4 月. [Gastroenterol Endosc 38 (Suppl. 1): 75, 1997.]
- 6) 成宮徳親. 上部消化管出血の内視鏡的止血について. 第 20 回日本プライマリ・ケア学会. 東京. 6 月.
- 7) 杉本 泉. 大学病院の地域医療への係わり方について—ターミナルケア症例を通しての考察—. 第 20 回日本プライマリ・ケア学会. 東京. 6 月.
- 8) 武隈吉房, 田中照二, 高田耕司, 大川 清, 塚田裕*, 横沢英良** (*エスアールエル, **北海道大学). 3'-Me-DAB 誘発ラット肝癌における 2 種類のユビキチンの定量的解析. 第 56 回日本癌学会総会. 京都. 9 月. [日本癌学会雑誌 88 (Suppl.): 184, 1997.]
- 9) 村上重人, 大西明弘, 田中照二, 川久保孝, 高木宣行. CYP3A4 による薬物相互作用に関する臨床調査研究. 第 114 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 10) 野里明代, 溝呂木ふみ, 福味禎子, 田中照二. CD²⁺, CD19⁺, CD56⁺ 急性リンパ性白血病の 1 例. 第 39 回日本血液学会総会. 東京. 10 月.
- 11) Satoi J, Sanjo A, Takekuma Y, Nekohashi T, Abe T, Tanaka T, *et al.* Serum thrombopoietin and hepatosplenomegaly in patients with chronic liver disease. '97 American Association for the Study of Liver Diseases. Chicago. November.
- 12) 丸山達志, 成宮徳親, 浜田宏子, 宮島浩人, 杉本 泉, 田中照二 ほか. 出血性胃潰瘍における *Helicobacter pylori* の関与についての検討. 第 54 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 11 月. [Gastroenterol Endosc 39 (Suppl. 2): 2077, 1997.]
- 13) 佐藤博光, 成宮徳親, 小田切理純, 杉本 泉, 渡辺俊明, 田中照二 ほか. 出血性胃潰瘍止血後の潰瘍拡大の基礎的及び臨床的検討. 第 54 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 11 月. [Gastroenterol Endosc 39 (Suppl. 2): 2195, 1997.]
- 14) 古島寛之, 木島洋征, 松藤民子, 溝呂木ふみ, 永山和男, 田中照二. 31 年後の骨転移を契機として確定診断された膀胱原発悪性褐色細胞腫の 1 例. 第 460 回日本内科学会関東地方会. 東京. 12 月.
- 15) 原田 誠, 村上重人, 大西明弘, 永山和男, 田中照二. 癌性腹膜炎に対する腹腔内投与時の遊離型 CDDP の腹水中, 血中, 尿中薬物濃度の推移: シスプラチン含有リピドール肝動脈注入時との比較. 第 32 回日本成人病学会. 東京. 平成 10 年 1 月.
- 16) 平本 淳, 永山和男, 佐藤博光, 井上冬彦, 田中照二, 宇和川匡. IRI/FBS 正常で食後のみに低血糖発作を認めた悪性多発性インスリノーマの 1 例. 第 248 回日本消化器病学会関東支部例会. 東京. 2 月.
- 17) 小坂和宏, 大西明弘, 村上重人, 田中照二. Amphotericin P 腎毒性に対する Thiamazole の保護作用. 第 35 回日本臨床代謝学会学術総会. 東京. 3 月.
- 18) 中田哲也, 白浜圭吾, 永山和男, 田中照二. 癌告知, 非告知の溝を埋めるために—現状とあるべき姿についての医師の意識調査—. 第 3 回日本緩和医療学会総会. 京都. 3 月.
- 19) 杉本 泉, 成宮徳親. 胃潰瘍出血に対する内視鏡的止血とその限界. 第 30 回日本腹部救急医学会総会. 神戸. 3 月.
- 20) 野里明代, 溝呂木ふみ, 福味禎子, 田中照二. 当科における高齢者非ホジキンリンパ腫に対する LSG12 プロトコールの治療成績. 第 60 回日本血液学会. 大阪. 3 月.

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 (兼担)	精神生理学（生体リズム）
教授：笠原 洋勇	老年精神医学，総合病院精神医学，心身医学
助教授：中山 和彦	精神薬理学，てんかん学
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：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現象記載や社会精神医学的研究である。他のひとつは，個人精神療法を通して，個人の内的な精神世界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，境界性ないしは自己愛型人格障害などの人格障害があったが，加えて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，引きこもりといった行動障害である。ことに，解離性同一性障害（多重人格障害）は今年度のもっとも注目を浴びた病態のひとつである。また，女性の社会進出をめぐる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引きこもり患者のMMPIを使用しての研究が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，自傷傾向，家庭内暴力をめぐる精神療法的研究がなされた。また，小児科との連携ははかられる一方で，厚生省の精神保健対策に関する研究の一環として，小児科と精神科の連携による児童青年期外来の実態調査は引き続き行われた。

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。対人恐怖症に関しては国際比較研究の成果を発表したほか，引きこもり，いじめ体験，女性例など今日の特徴を有する症例の臨床研究を行った。また強迫神経症については症候学的研究を継続し，森田療法の技法の工夫について発表した。さらに森田神経質の研究は当研究室の継続的なテーマであるが，今年度は中年期の神経質患者の心理を検討した。

III. 精神生理学的研究

今年度は，新たに各種慢性身体疾患患者における睡眠覚醒障害に関する研究を加え，以下の領域において行われた。A) 臨床研究：(1) 睡眠障害専門外来における概日リズム睡眠障害に関する臨床研究，(2) 恐慌性障害，外傷後ストレス障害における自律神経機能に関する研究，(3) 腎不全，糖尿病など慢性身体疾患患者における睡眠覚醒障害に関する実態調査，B) 時間生物学的研究：(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，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手術療法後の治療過程に関する研究（耳鼻科との共同研究），(3) 十二指腸潰瘍患者の胃内pHと睡眠段階の関係に関する研究（第二外科との共同研究），これらの成果はアジア睡眠学会，環太平洋精神医学会，日本宇宙航空環境医学会，日本総合病院精神医学会，不眠研究会等において報告され，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結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・臨床両面にわたる研究がなされた。基礎的研究ではラットを用いて，(1) 脳透析法によるセロトニン5-HT_{1A}受容体作動薬とセロトニン選択的再取り込み阻害薬の作用機序に関する研究，(2) 依存性薬物の精神依存発現にかかわる脳内機序に関する行動薬理学的研究，(3) 脳虚血におけるユビキチン遺伝子発現に関する研究を行った。一方，臨床的研究においては，(1) 各種精神疾患におけるNa-K共輸送，および，lithium-Na対向輸送機構に関する研究，(2) ACh分解酵素阻害薬（臭化ジスチグミン）の副作用に関する研究，(3) 抗パーキンソン薬の長

期投与による有害事象に関する研究、(4) 各種精神疾患の人種差からみた発生率と予後に関する研究、(5) 精神分裂病の再発とその予防に関する研究、(6) 精神分裂病の脳内ドパミン受容体に関する画像診断 (PET) による研究 (放射線医学総合研究所との共同研究)、(7) 月経関連障害、非定型精神病の臨床および精神内分科学的な研究、(3) 各種向精神薬および新規薬剤に関する臨床的研究を行った。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進展させる予定である。

V. 臨床脳波学、てんかん学研究

これまで要素性視覚発作を有するてんかん例の臨床的特徴について検討してきたが、本年度はその結果を報告することができた。また、興味深い症例は随時報告しているが本年度も、特異な発作がみられた糖尿病と多彩な自己像を呈し、脳波所見を有した非定型精神病例の報告を行った。脳波上 diffuse alpha pattern を呈する症例群については昨年引き続き検討を行っているが、一部の結果を学会で報告した。

VI. 老年精神医学

本院および老年性痴呆疾患センターの指定を受けている柏病院を中心に、東京都老人総合研究所、カロリンスカ研究所、厚生省長寿科学研究の研究班と共同しながら、老年期痴呆、老年期のうつ病、健常老人などを対象に臨床的観点から研究を行った。これらの成果は、成医会、日本老年医学会、日本老年精神医学会、日本精神神経学会、日本脳波筋電図学会、国際アルツハイマー学会、国際精神医学会などの学会で報告されてきた。せん妄、意識障害、痴報における眼球運動をはじめとして Microstate Segmentation 法、Low Resolution Electromagnetic Tomography 法を活用した電気生理学的アプローチは、今後病態の解明に寄与するものと思われる。痴呆疾患センターの関連事業としては、医療のほか、福祉関係、保健所との共同により、痴呆疾患についての啓蒙、教育、講習会の開催を行った。

VII. 総合病院精神医学研究、心身医学研究

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、近年とくに重要性が議論されている末期患者に対するターミナルケアの分野でも、まだ研究されるべき課題が多い。これらの点に着目し、今年度は、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、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研究や遺族ケアに関する研究が実りつつある。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。本年度は、金沢市で開催された第10回日本総合病院精神医学会に、忽滑谷が乳癌患者の告知について、西村が臓器移植患者への精神科的介入について、中西が発症年齢別うつ病の経過について報告した。また、千葉県総合病院精神医学会には忽滑谷がうつ病の再発予防を目的とした認知行動療法の試みについて報告した。

VIII. 臨床心理学

本院、第三病院、柏の各病院の臨床心理士から構成される研究班である。医学部学生および他大学からの教育実習学生に対する講義、実習指導のみならず、研修医の精神療法の指導、関連病院の臨床心理士との関連での研究会を積極的に行っている。研究テーマとしては、強迫症状、恐怖症状、身体症状を伴う神経症圏の症例、人格障害および精神分裂病患者などを対象にした Rorschach Test を中心とした心理査定や精神分析的精神療法、森田療法、箱庭療法を中心とした精神療法から得られた患者の精神力動に関する研究、治療技法上の工夫に関する研究を行った。また内科や小児科との連携のもとに、骨髄移植のために無菌室に入る前後の患者の心理に関する研究や、子どもを失った家族の mourning work に関する研究も手がけた。また基礎研究としては、乳ガン治療に対する意識調査を実施した。

研究業績

I. 原著論文

1. 精神病理学・精神療法学研究

- 1) 牛島定信, 佐藤謙二. 非精神病性ひきこもりの精神

- 力動。臨精医 1997; 26: 1151-6.
- 2) 牛島定信. 初老期うつ病の精神療法. モダンフィジシャン 1997; 17: 1421-5.
 - 3) 牛島定信. 時代精神と森田療法. 森田療会誌 1997; 8: 201-6.
 - 4) 樋口英二郎. パニック障害, 森田療法, そして心的外傷—その精神分裂的精神療法の過程から—. 社精医研紀 1997; 26: 6-12.
 - 5) 穎原禎人. 総合病院精神科外来を受診した身体表現性障害患者の基礎統計. 社精医研紀 1997; 26: 21-9.
2. 森田療法室研究
 - 1) Nakamura K. Social anxiety related syndromes; Their universality and cultural diversity. J Morita Ther 1997; 8: 57-60.
 - 2) 中村 敬, 塩路理恵子. 対人恐怖症とひきこもり. 臨精医 1997; 26: 1169-76.
 - 3) 水野久満子. 口臭恐怖の臨床的検討. 森田療紀 1997; 19: 30-3.
 - 4) 館野 歩, 藤本英生, 橋本和幸, 中村 敬, 牛島定信. 強迫神経症の15年間の症状変遷. 森田療紀, 1997; 19: 52-5.
 - 5) 塩路理恵子. 対人恐怖女性例に関する検討. 森田療紀 1997; 19: 34-9.
 3. 精神生理学研究
 - 1) Itoh H, Ozone M, Sasaki M. Sleep facilitating effects of VitaminB12. Meier-Ewert Kand Okawa M, ed. Sleep-wake disorders. New York: Plenum Press; 1991. p.175-82.
 - 2) 伊藤 洋, 小曾根基裕, 松永直樹, 佐々木三男, 牛島定信. ビタミン B12 の睡眠および血中メラトニン濃度に与える影響に関する研究. 臨精医 1997; 26: 1327-34.
 - 3) 山寺 亘, 伊藤 洋, 佐々木三男. 睡眠衛生と森田療法—睡眠障害専門外来における不眠症治療を通して—. 森田療紀 1997; 19: 45-51.
 - 4) 佐野英孝. 健康成人と十二指腸潰瘍患者の胃内 pH 値と睡眠ステージの関係. 慈恵医大誌 1997; 112: 641-57.
 4. 薬理生化学研究
 - 1) Nakayama K, Nakagawa T, Hiyama T, Katsu H, Wakutsu N, Koga M, Ushijima S. Circadian changes in body temperature during the menstrual cycle of healthy adult females and patients suffering from premenstrual syndrome. Chin Pharmacol Ther 1997; 17: 7-16.
 - 2) 松山俊夫. 赤血球膜を用いた陽イオン輸送機構. 神経精神薬理 1997; 19: 875-81.
 - 3) 松山俊夫, 中山和彦. 強迫神経症. Clin Neurosci 1997; 15: 669-71.
 - 4) 古賀聖名子, 宮田久嗣, 角 徳文, 中山和彦, 牛島定信, 田中芳明 ほか. 抗コリンエステラーゼ薬ジスチグミン (ウブレチド) によるコリン刺激症状と血清 AChE, BChE 活性の関連について. 日神精薬理誌 1997; 17: 143-7.
 - 5) Koga M, Miyata H, Wakutsu N, Nakayama K, Ushijima S. Withdrawal from long-term use of antiparkinson agents taken with antipsychotic agents. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13: 48.
 5. 臨床脳波・てんかん学研究
 - 1) 須江洋成. 焦点性痙攣発作の背景に糖尿病をみた一例. 老化と疾患 1997; 10: 74-7.
 - 2) 須江洋成, 中山和彦. 要素性視覚発作を示す局在関連性てんかんの臨床的研究. 精神誌 1997; 99: 688-705.
 - 3) 須江洋成, 町田勝彦, 三宅 永, 高橋千佳子, 増茂尚志, 牛島定信. 多彩な自己像幻視を呈した非定型精神病の一例. 臨精医 1997; 29: 93-7.
 6. 老年精神医学研究
 - 1) 笠原洋勇. 高齢者の感情と意欲障害. 97 年国際長寿シンポジウム, 財団法人長寿科学振興財団 1997; 3: 163-71.
 - 2) 笠原洋勇. 老年期精神障害と身体合併症. 透折ケア 1997; 13 (8): 18-25.
 - 3) 笠原洋勇. 高齢者のうつ病. 埼精診協会雑誌 1997; 2: 25-35.
 7. 総合病院精神医学研究
 - 1) 高梨葉子, 忽滑谷和孝, 西村 浩, 笠原洋勇, 牛島定信, Yamamoto J. うつ病の再発予防—UCLA との共同研究から—. 社精医研 1997; 26: 13-20.
 - 2) 高梨葉子, 忽滑谷和孝, 西村 浩, 笠原洋勇, 牛島定信, Yamamoto J. 難治性うつ病へのサイコエデュケーションの適応. 臨精医 1997; 26: 1529-35.
 - 3) Yamamoto J, Chung C, Nukariya K, Ushijima S, Kim J-H, Dai Y, *et al.* Depression prevention, suicide prevention in elderly Asian Americans. Am J Forensic Psychiat 1997; 18: 75-83.
 7. 臨床心理学研究
 - 1) Kubota M, Hashimoto K, Nakamura K, Kitaniishi K, Ushijima S. Treatment system and method in inpatient Morita Therapy. J Morita Ther 1997; 8: 69-72.
 - 2) 川上智以子. 精神分裂病への Finger Painting を用いたアプローチ. 臨床描画研究 1997; 12: 139-66.
- ## II. 総 説
- 1) 牛島定信. 支持的精神療法の適応と有用性. 総病精医 1997; 9: 17-25.
 - 2) 笠原洋勇, 加田博秀. 精神症状を伴った痴呆の鑑別

診断. 老年精医誌 1997; 18: 1296-301.

- 3) 伊藤 洋. 睡眠覚醒リズム障害. 臨床と薬物治療 1997; 17: 252-5.
- 4) 高橋敏治. 現代人の睡眠行動パターンとの問題点とその対策. 睡眠と環境 1997; 4: 37-43.
- 5) 中村 敬. 森田療法—最近の進歩. 最新精神医学 1997; 2: 509-16.
- 6) 宮田久嗣, 牛島定信. 思春期精神障害の向精神薬の現状. 医学と薬学 1997; 38: 279-92.
- 7) 忽滑谷和孝, 高梨葉子, 笠原洋勇, 牛島定信. うつ病のサイコデューション. 臨精医 1997; 26: 449-55.
- 8) 小曽根基裕, 伊藤 洋. 覚醒障害. 日本臨床 1998; 56: 146-51.
- 9) 石黒大輔, 牛島定信. 多重人格と記憶障害. Clinical Neuroscience 1988; 16: 178-180.
- 10) 久保田幹子. 森田療法を行う治療者のかかわり方. 心身医療 1997; 9: 1151-4.

III. 学会発表

- 1) Ushijima S. Amae, Grandiose Self, Preoedipal Father. Symposium "Amae Reconsidered". 86th Annual Meeting of American Psychoanalytic Association, San Diego, May.
- 2) Itoh H, Ozone M, Sasaki M. Sleep facilitating effects of VitaminB12. The 2nd Asian Squeep Congress. Israel. Aug.
- 3) 高橋敏治, 佐々木三男, 松永直樹, 樺島 司, 飛島田一郎. 時差症候群への高照度光の応用. 第 43 回宇宙航空環境医学会. 横浜. 1997. 10 月.
- 4) 館 直彦. 精神—身体症状の肯定的側面—心身症レベルの身体症状を呈した症例の治療経験から—. 第 43 回日本精神分析学会. 福岡. 10 月.
- 5) Nakamura K. A Comparative Study of Social Phobia between Japanese and Canadian Clinical Cases. Symposium: Culture and Social Anxiety, International Conference on Shyness and Self-consciousness. Cardiff, UK. July.
- 6) 宮田久嗣. シンポジウム: ニコチンの依存とその機構—薬物依存の現状と研究の進歩. 第 32 回日本アルコール薬物医学会総会. 東京. 9 月.
- 7) 須江洋成, 町田勝彦, 臼井樹子, 三宅 永, 中山和彦, 牛島定信 ほか. てんかん様発作をみた神経梅毒の合併症. 第 31 回日本てんかん学会. 京都. 9 月.
- 8) 松沢信彦. 境界例にみる性的逸脱行為をめぐって. 第 43 回日本精神分析学会. 福岡. 10 月.
- 9) Yamadera W, Sasaki M, Itoh H, Ozone M, Ushijima S. Clinical features of circadian rhythm sleep disorders in outpatients. The 8th Scientific

Meeting of Pacific Rim College of Psychiatrists. San Diego. May.

- 10) Ono K, Ushijima S. On the women's neuroses of young adult generation. The 8th Scientific Meeting of Pacific Rim College of Psychiatrists. San Diego. May.
- 11) Ozone M, Itoh H, Matsunaga N, *et al.* Effects of vitaminB12 on performance and sleepiness. The 2nd Asian Sleep Congress. Israel. Aug.
- 12) 岩谷泰志, 館 直彦, 牛島定信. 現代の社会的ひきこもりに関する実態調査. 第 18 回日本社会精神医学会. 高松. 1997. 3 月.
- 13) 古賀聖名子, 宮田久嗣, 和久津直美, 勝 久寿, 三宮正久, 中山和彦 ほか. 長期抗精神病薬服用者における抗パーキンソン薬減量の検討. 第 7 回日本臨床精神神経薬理学会. 東京. 11 月.
- 14) 井出 恵, 大沼 剛, 中村 敬, 牛島定信. 森田療法退院後における生き方の選択—中年期の強迫者の治療体験を通して—. 第 15 回森田療法学会. 東京. 10 月.
- 15) 館野 歩: シンポジウム: 現代の強迫に対する森田療法. 第 15 回森田療法学会. 東京. 10 月.
- 16) 水野久満子, 中村 敬, 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 2 報). 第 15 回森田療法学会. 東京. 10 月.
- 17) 草野美穂子, 中村 敬, 牛島定信, 館 哲朗. EDI-II を用いた非臨床群の食行動調査. 第 18 回社会精神医学会. 高松. 3 月.
- 18) 高橋千佳子, 須江洋成, 臼井樹子, 増茂尚志, 佐藤讓二, 山本卓二 ほか. 初老期・老年期の diffuse alpha pattern について. 第 27 回日本脳波・筋電図学会. 福岡. 1 月.
- 19) 上別府圭子, 牛島定信, 呉太善, 星 順隆, 前川喜平. 子どもの死をめぐる家族の喪の仕事. 第 38 回日本児童青年精神医学会総会. 北九州市. 11 月.
- 20) 久保田幹子, 中村 敬, 北西憲二, 牛島定信. 身体化を伴う強迫性恐怖への森田療法. 第 15 回森田療法学会. 東京. 10 月.

IV. 著 書

- 1) 牛島定信, 宮田久嗣, 繁田雅弘. 重度ストレス反応と適応障害の成因. 田代信継, 越野好文任編. 臨床精神医学講座 5 神経症性障害・ストレス関連障害. 東京: 中山書店; 1997. p. 34-52.
- 2) Kasahara H, Hasegawa K. Vascular Dementia. Ames D, Chiu E, ed. Neuro-imaging and the psychiatry of late life. Cambridge: Cambridge University Press; 1997. p. 122-44.
- 3) 中西達郎, 笠原洋勇. 緊張型頭痛及び精神疾患における頭痛. 中村治夫編. 頭痛, めまい, しびれ—鑑別

から治療まで一, 東京: メディカルコア; 1997. p. 73-83.

4) 久保田幹子, 橋本和幸. 強迫性障害 — 治療「心理療法」—. 田代信維, 越野好文編. 臨床精神医学講座 5 神経症性障害・ストレス関連障害. 東京: 中山書店; 1997. p. 372-80.

5) 松沢信彦. 同一性拡散症候群. 大原健士郎, 広瀬徹也編. 今日の精神科治療指針. 東京: 星和書店; 1997. p. 248-9.

小児科学講座

教授: 前川 喜平	小児神経学, 発達神経学
教授: 衛藤 義勝	先天代謝異常
教授: 久保 政勝	小児感染免疫学
助教授: 伊藤 文之	先天代謝異常
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: 永倉 俊和	小児アレルギー学
助教授: 松永 貞一	小児感染免疫学
(中央検査部へ出向)	
講師: 的場 雅子	小児循環器病学
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: 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: 松島 宏	小児神経学, 発達神経学
講師: 井田 博幸	先天代謝異常
講師: 内山 浩志	小児血液学, 悪性腫瘍

研究概要

I. 神経精神研究班

① 神経生物学の分野では神経成長因子 (NGF) およびその受容体 (NGFR) に関する研究をおこない、神経細胞における p75 遺伝子発現が N-myc によって調節されることを明らかにした。② 発達面では小児の歩行パターンの発達過程並びにその特徴をコンピューターを用いて解析中である。③ 形態学的研究としてはヒト胎児脳の三叉神経知覚核を検討し、在胎 33 週頃までにこの核が成熟することを報告した。④ 臨床研究では小児多発性硬化症及び類縁疾患の特徴を明らかにした。また、小児てんかんに対する各種抗てんかん薬の効果を再検討している。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。

II. 代謝研究班

① 遺伝, 先天異常, 先天代謝異常症の研究: 臨床的には染色体異常症, 先天奇形症候群の臨床症候の検討, Cadiofacial syndrome の気質, Prader-Willi, Angelman 症候群などの臨床遺伝学的解析, 遺伝相談などと同時に Achondrodysplasia の遺伝子解析を症例を追加して検討した。染色体異常症では

Aneuloidy の遺伝子異常に関して分子遺伝学的解明をしている。また先天代謝異常症の研究ではゴーシェ病の新生児型の新しい遺伝子異常を明らかにした。また、神経型、骨症状を来す患者の遺伝子異常を解明した。酸素補充療法に伴う遺伝子型と臨床症候の改善度との相関を明らかにした。肝生検により肝の組織的構築の改善の変化などを経時的に検討した。また遺伝子治療の研究では脳への遺伝子治療のために直接アデノウイルスベクターを脳室内に注入したり、骨髄の monocyte への遺伝子導入をおこない脳への遺伝子治療を試みた。② 肝、消化器疾患の研究：ヘリコバクターピロリの小児消化管での感染状況を検討した。また C 型肝炎の垂直感染の経路を DNA の遺伝子検索により検討した。

III. 感染免疫研究班

① 感染症：細菌感染症では、埼玉県での腸管出血性大腸菌の貴重な経験から、その予防、治療に中心的な役割を果たしている。ウイルス感染症、細菌感染症ともに *in situ* hybridization 法および *in situ* PCR 法を駆使し迅速診断のみならず、病態の解明に利用している。EB ウイルス感染症については各種腫瘍細胞内にゲノムを証明し、その発癌性について検討している。また小児領域の抗生物質の臨床的検討でも多くの業績を残している。② 膠原病：臨床的な検討が主体になっている。③ 免疫：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、膠原病におけるインターロイキン 8 を中心としたサイトカインの動態を解明すべく研究中である。

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おこなわれた小・中学生の学校検尿成績を検討し、経年的に尿異常特に蛋白尿・血尿両者陽性率の低下傾向が認められ、慢性腎炎が軽症化或いは減少している可能性を指摘した。スクリーニング法に変更がないことから何らかの環境因子が関与すると考えられ、正確な対人口調査が必要と考えられた。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ことを指摘した。原因として 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関与すると推測される。③ 骨密度：ネフローゼ症候群患者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共に検討した。ステロイド療

法では low turnover, シクロスポリン療法では high turnover 機序により骨密度が低下すると考えられた。Menatetorenone (ビタミン K₂) 投与の効果は明らかではなかった。④ 肥満と腎障害：蛋白尿を認める重症肥満症例について検討し、肥満が非免疫学的機序で糸球体障害をきたす可能性が示唆され、機序について検討中である。

V. 血液・腫瘍研究班

従来より血小板減少性紫斑病 (ITP)、鉄欠乏性貧血、悪性腫瘍、骨髄移植、小児輸血に関した基礎的及び臨床的研究をおこなっている。ITP に関しては、SLE でみられる免疫性血小板減少と ITP での血小板減少との異同の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体によって引き起こされることが判明した。骨欠乏性貧血の分野では、思春期貧血を、単に思春期に発生する鉄欠乏性貧血ととらえず、広く鉄欠乏症全体を包括する病態ととらえて対応出来るシステムの構築を目指している。更に、思春期貧血の病因の一つとして、スポーツ活動の関わりが指摘されている。スポーツ貧血発生のメカニズムの解明と、思春期スポーツ活動の在り方について検討している。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癌遺伝子 P16^{INK4A} との関係について研究をおこなっている。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おこない、臨床的には CD 34 陽性細胞選択移植など特殊な骨髄移植を積極的におこなっている。

VI. アレルギー研究班

① 東京大学医科学研究所中畑龍俊教授との共同研究により培養方法を確立したヒト・マスト細胞を用いてアレルギー炎症反応にマスト細胞からのサイトカイン産生が関与していることを提唱してきた。本年度は、この培養マスト細胞や培養好塩基球による IL-4 や IL-13 の産生、B 細胞からの IgE 抗体産生誘導能について報告した。また、順天堂大学医学部免疫学講座の羅智晴講師との共同研究において、培養マスト細胞を IgE 抗体や IL-4 で処理すること、IgE 受容体数が増加し、IgE 受容体刺激を介したヒスタミン遊離能や種々の炎症性サイトカイン産生能が亢進することを発表しており、投稿準備している。② 粘膜上皮細胞のサイトカイン産生に関する検討：東京大学医学部生体防御講座及び、東京医科

歯科大学眼科との共同研究により、TNF α とインターフェロン γ で刺激するとRANTESが結膜上皮細胞より分泌されることを見出した。③ 気管支喘息などアレルギー疾患の治療方針上、最優先されるべき手段はダニなどのアレルゲンを遠ざける環境整備であり、絨毯やぬいぐるみの除去などを日常的に指導している。ダニ防止特殊カバーの使用はアトピー性皮膚炎乳児の喘息発症を有意に抑制したことを発表した。④ ジェノックス創薬研究所との共同研究によりアトピー性皮膚炎や気管支喘息の増悪時や寛解時において発現が変動する遺伝子群について検討を続けている。

VII. 循環器研究班

① 出生前を含む先天性心疾患の診断、治療、術後長期管理に関する研究 ② 心エコー法によるE-maxの測定、RIアンギオ法による心収縮力の測定などの新しい心機能解析法の研究 ③ 心疾患乳幼児に対する呼気ガス分析を用いた呼吸循環動態の評価 ④ 川崎病急性期の治療法の研究 ⑤ X線CTによる川崎病冠動脈石灰化の検討 ⑥ 学校心臓検診で発見される不整脈の管理、予後の研究 ⑦ 学校心臓検診で発見される甲状腺機能亢進症の頻度の研究 ⑧ ホルター心電図による自律神経機能の評価 ⑨ 小児循環器領域におけるマグネシウム動態の研究 ⑩ マグネシウムによる小児期の不整脈の治療 ⑪ 先天性心疾患における分子生物学等のテーマを設定し、研究・診療に従事している。

研究業績

I. 原著論文

1. 神経に関する研究

- 1) Hamano S, Goto N, Nara T, Okada A, Maekawa K. Development of the human principal sensory trigeminal nucleus: a morphometric analysis. *Early Hum Dev* 1997; 48: 225-35.
- 2) Sugama S, Yoshimura H, Ashimine K, Eto Y, Maekawa K. Enhanced magnetic resonance imaging of leptomeningeal angiomas. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 262-5.
- 3) Matsuishi T (Kurume Univ), Ishibashi S (Kurume Univ), Kamiya Y (Kurume Univ), Yanashita Y (Kurume Univ) Maekawa K. Early intervention for very-low-birth-weight infants. *Brain Dev* 1998; 20: 18-20.

2. 代謝に関する研究

- 1) Ida H, Rennert OM (Georgetown Univ), Ito T,

Maekawa K, Eto Y. Type I Gaucher Disease: Phenotypic Expression and Natural History in Japanese Patients. *Blood Cells Mol Dis* 1998; 24: 73-81.

- 2) Ida H, Rennert OM (Georgetown Univ), Kawame H, Maekawa K, Eto Y. Mutation Prevalance among 47 unrelated Japanese patients with Gaucher disease: identification of four novel mutation. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 67-73.

- 3) 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.

- 4) Ohashi T, Iizuka S, Sly WS, Machiki Y, Eto Y. Efficient and persistent expression of β -glucuronidase gene in CD34+ cells from human umbilical cord blood by retroviral vector. *Eur J Haematol* 1997 (in press).

- 5) Iwasawa K, Ida H, Eto Y. Differences in origin of the 1448C mutation in patients with Gaucher disease. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 49: 451-3.

- 6) Miyata I, Cogan JD, Prince MA, Kamijo T, Ogawa M, Phillips JA. Detection of growth hormone gene defects by dideoxy finger-Printing (ddF). *Endocr J* 1997; 44: 149-54.

- 7) Learish R, Ohashi T, Robbins P, Bahnson A, Boggs S, Barranger JA. Retroviral gene transfer and sustained expression of human arylsulfatase A. *Gene Ther* 1997; 3: 343-9.

- 8) Uyama E, Uchino M, Ida H, Eto Y, Owada M. D409H/D409H genotype in Gaucher-like disease. *J Med Genet* 1997; 34: 175.

- 9) Kobayashi K, Ida H. Imprint cytology of Gaucher disease presenting as a spleen mass in an adult: a case report with molecular approaches. *Acta Cytol* 1997 (in press).

3. 感染・免疫に関する研究

- 1) Wada Y, Kubo M. The predictive value of serum levels of interleukin-8 on coronary artery lesions in Kawasaki Disease. *Jikeikai Med J* 1997; 44: 45-51.

- 2) Tamaki H, Kevin S, John L. Sullivan and Mohan Somasundaran. Detection and differentiation of Epstein-Barr virus strains by *in situ* polymerase chain reaction. *Mol Cell Probes* 1997; 11: 237-41.

- 3) Kobayashi S, Higuchi K, Tamaki H, Wada Y,

Wada N, Kubo M, *et al.* Characteristics of Juvenile Dermatomyositis in Japan. *Acta Paediat Jpn* 1997; 39: 257-62.

4. 血液・腫瘍に関する研究

- 1) Chauhan D (Harvard Med Sch), Kharbanda S (Harvard Med Sch), Ogata A, Urashima M, Teoh G (Harvard Med Sch), Teoh G (Harvard Med Sch), *et al.* Interleukin-6 inhibits Fas-induced apoptosis and SAP kinase activation in multiple myeloma cells. *Blood* 1997; 89: 227-34.
- 2) Urashima M, Teoh G (Harvard Med Sch), Chauhan D (Harvard Med Sch), Hashi Y, Ogata A, Treon S (Harvard Med Sch), *et al.* Interleukin-6 overcomes p21^{WAF1} upregulation and G1 growth arrest induced by dexamethasone and interferon- γ in multiple myeloma cells. *Blood* 1997; 90: 179.
- 3) Urashima M, Chen BP (Harvard Med Sch), Chen S (Harvard Med Sch), Pinkus GS (Harvard Med Sch), Bronson RT (Harvard Med Sch), Pinkus GS (Harvard Med Sch), Dederda DA (Harvard Med Sch), *et al.* The development of a model for the homing of multiple myeloma cells to human bone marrow. *Blood* 1997; 90: 754-65.
- 4) Ogata A, Chauhan D (Harvard Med Sch), Urashima M, Teoh G (Harvard Med Sch), Tron S (Harvard Med Sch), Anderson KC (Harvard Med Sch), *et al.* Blockade of MAPK cascade signaling in interleukin-6 independent multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1017-22.
- 5) Teoh G (Harvard Med Sch), Urashima M, Ogata A, Chauhan D (Harvard Med Sch), DeCaprio JA (Harvard Med Sch), Treon SP (Harvard Med Sch), *et al.* MDM2 protein overexpression promotes proliferation and survival of plasma cell leukemia cells *Blood* 1997; 90: 1982.
- 6) Urashima M, Teoh G (Harvard Med Sch), Ogata A, Chauhan D (Harvard Med Sch), Treon SP (Harvard Med Sch), Hoshi Y, *et al.* Role of CDK4 p16^{INK4A} in interleukin-6 mediated growth of multiple myeloma. *Leukemia* 1997; 11: 1957-63.
- 7) Urashima M, Teoh G (Harvard Med Sch), Ogata A, Chauhan D (Harvard Med Sch), Treon SP (Harvard Med Sch), Sugimoto Y, *et al.* Characterization of p16^{INK4A} expression in multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2173-9.
- 8) Urashima M, DeCaprio JA (Harvard Med Sch), Teoh G (Harvard Med Sch), Ogata A, Chauhan D (Harvard Med Sch), Treon SP (Harvard Med

Sch), *et al.* p16^{INK4A} Promotes differentiation and inhibits apoptosis of JKB acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood* 1997; 90: 4106-15.

- 9) Akiyama M, Hoshi Y, Sakurai S, Yamada H, Yamada O, Mizoguchi H. Change of telomere length in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 167-71.
 - 10) Iyori H, Fajisawa K, Akatsuka J. Thrombocytopenia in neonates born to women with autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 367-73.
- #### 5. アレルギーに関する研究

- 1) Tachimoto H, Ebisawa M, Saito H. Cultured human basophils but not cultured human mast cells produce interleukin-4 following activation through Fe RI. *Jikeikai Med J* 1997; 44: 137-48.
- 2) Shichijo K, Saito H. Effect of Chinese herbal medicines and disodium cromoglycate on IgE-dependent histamine release from mouse cultured mast cells. *Int J Immunopharmacol* 1997 (in press).
- 3) Yanagihara Y (Sagamihara Hosp), Kajiwara K (Sagamihara Hosp), Basaki Y (Sagamihara Hosp), Ebisawa M, Tachimoto H, Saito H, *et al.* Cultured basophils but not cultured mast cells induce IgE synthesis in B cells after immunologic stimulation. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 136-43.
- 4) Nishioka K, Yasueda H (Sagamihara Hosp), Saito H, Preventive effect of the bedding encasement with microfibre fibers on sensitization to house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 28-32.

6. 循環器に関する研究

- 1) Hoshino K, Ogawa K, Uehara R, Kitazawa R, Hamano S, Nara T. Rapid enlargement of cardiac rhabdomyoma during corticotropin therapy for infantile spasms. *Can J Cardiol* 1997; 13: 72-4.

II. 総 説

- 1) 前川喜平. 神経学的診察による神経異常のスクリーニング. *周産期医学* 1998; 28: 615-8.
- 2) 前川喜平. 赤ちゃんの発達と早期介入. *Neonatal Care* 1998; 11: 454-9.
- 3) 前川喜平. 運動・知能の発達. 別冊「発達」1997; 22: 24-36.
- 4) 衛藤義勝. スフィンゴリピドシスの遺伝子治療. *The Lipid* 1997; 8: 67-72.
- 5) 衛藤義勝. 小児科的問診の要点. *モダンフィジシャ*

- ン 1997; 17: 526-8.
- 6) 衛藤義勝, 成人期発症のリビドーシス, 医学のあゆみ 1997; 181: 1091-7.
 - 7) 白井信男, 主訴・症状から診断への診療技術「蛋白尿・血尿」, モダンフィジシャン 1997; 17: 639-43.
 - 8) 北島晴夫, 二次性再生不良性貧血の病因, 小児内科 1997; 29: 1095-100.
 - 9) 内山浩志, 多発性骨髄腫病因における各種接着分子の役割, 1997; 38: 217-4.
 - 10) 内山浩志, 藤沢康司, 星 順隆, 思春期における慢性疾患の管理 — 悪性腫瘍, 小児内科 1997; 29: 703-7.
- ### III. 学会発表
- 1) Ohashi T, Izuka S, Kobayashi H, Eto Y. Gene Therapy for Sly disease: Adenoviral and retroviral approach. 3rd Annual Meeting of Japanese Society of Gene Therapy. Tokyo. May.
 - 2) Eto Y, Ohashi T, Ida H. Pathogenesis of CNS involvement in Gaucher disease. 7th International Congress of Inborn Error of Metabolism. Viena. May.
 - 3) Ohashi T, Izuka S, Kobayashi H, Eto Y. Gene therapy for Sly disease. 7th International Congress of Inborn Error of Metabolism. Viena. May.
 - 4) Ida H, Ito T, Eto Y. Effects of replacement therapy and bone marrow transplantation for 15 Japanese patients with Gaucher disease. 7th International Congress of Inborn Error of Metabolism. Viena. May.
 - 5) Iwasawa K, Suzuki H, Ida H, Eto Y. Molecular Basis of Japanese Patients with skeletal bone deformities in FGFRs gene. 7th International Congress of Inborn Error of Metabolism. Viena. May.
 - 6) Eto Y. Gene therapy of central nervous system in Sly disease. 16th International Society for Neurochemistry. Boston. Jul.
 - 7) Ida H, Eto Y. Genetic and clinical studies of 25 Japanese patients with neuropathic gaucher disease. 16th International Society for Neurochemistry. Boston. Jul.
 - 8) Kurihara M, Kumagai K, Noda Y. Status epilepticus in patients with severe motor and intellectual disabilities. 22nd International Epilepsy Congress. Dublin. Jun.
 - 9) Kagimoto S, Okazaki M, Kunimatsu E, Oishi T, Oguma E, Moritani T, *et al.* Ultrasonic findings of children with hemorrhagic enterocolitis. 5th Congress of the Asian Panpacific Society of Pediatric Gastroenteric Disease. Taipei. Apr.
 - 10) Nonaka Z, Eto Y, Maekawa K. Is a combination therapy with Gamma-globulin and prednisolone anidial for Kawasaki disease in high risk? 2nd International Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Hawaii. May.
 - 11) Hoshino K, Ogawa K, Kitazawa R, Nakamura Y, Uehara R. Hypomagnesemia in long QT syndrome. 8th International symposium on Magnesium. Greece. Oct.
 - 12) Saito H. Role of human mast cells in allergic inflammation. 10th Annual Meeting of the Korean Society of Pediatric Allergy and Immunology. Seoul. Apr.
 - 13) Saito H, Tachimoto H, Ebisawa M. Functional differentiation of cultured human mast cells developed from cord blood-derived CD34+ cells. 3rd International Symposium on Prediction and Prevention of Childhood Allergy. Tokyo. Oct.
 - 14) Saito H. Functional characteristics of cultured human mast cells and vasophils. 16th International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Mexico. Oct.
 - 15) Akasawa A, Tanaka K, Hsieh LS, Yagami T, Slawek S, Saito H. Cross reactivity between foods and latex antigens. 16th International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Mexico. Oct.
 - 16) Ebisawa M, Tachimoto H, Iikura Y, Akiyama K, Saito H. Role of cytokines and chemokines in the late phase allergic reaction. 16th International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Mexico. Oct.
 - 17) Saito H. Cytokine production from naive and atopic human mast cells developed in culture of cord blood-derived CD34+ cells. 3rd World Congress on Inflammation. Tokyo. Nov.
 - 18) Saito H, Kempuraj D, Fukagawa K, Miyagi T, Tachimoto H, Akasawa A. Human mast cells and basophils respectively develop from CD34+/CD38+ committed progenitors. 5th Annual Meeting of American Academy of Allergy and Immunology. Washington. Mar.
 - 19) Akasawa A, Tanaka K, Shirakata M, Kawahara H, Iikura Y, Saito H. IgE cross-reactivity with latex related food antigen in a patient with spina bifida. 54th Annual Meeting of American Academy of Allergy and Immunology. Washington. Mar.
 - 20) 今立明宏, 村松康男, 赤司俊二, 溶血性尿毒症候群に対する血漿交換療法の効果, 第 32 回日本小児腎臓病

学会, 大阪. 6月.

IV. 著 書

- 1) 前川喜平, 成育小児科学. 東京: 診断と治療社; 1997.
- 2) 前川喜平, 青木継稔. 今日の乳幼児健診マニュアル. 改訂2版. 東京: 中外医学社; 1997.
- 3) 前川喜平, 辻 芳郎, 倉繁隆信編. 標準小児科学, 第3版. 東京: 医学書院; 1997.
- 4) 白木和夫, 前川喜平編. 小児科学. 東京: 医学書院; 1997.
- 5) Saito, Y, Sharer LR, Blumberg MB. Neuro-pathology of human immunodeficiency virus-1 infection of the brain. In: Berger JR, Levy RM, eds. AIDS and the nervous system. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997 p. 461-79.

V. その他

- 1) 前川喜平, 今村栄一編. 小児科学年鑑 1997. 小児科の進歩 17. 東京: 診断と治療社, 1997.
- 2) 前川喜平. 神経発達よりみた早期教育. ふたば 1997; 61: 27-38.
- 3) 前川喜平. 発達神経の基礎と臨床. 日本小児科学会雑誌 1997; 101: 1131-7.

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. 神経線維腫症

当科ではこれまで1,500例におよぶ神経線維腫症患者を診察しており, それについて疫学調査, 治療, 遺伝相談, ならびに遺伝子研究を行っている。レックリングハウゼン病(神経線維腫症1)の責任遺伝子(*NFI*)について, 患者の末梢血白血球分画より得たgermline DNA ならびに神経線維腫などの腫瘍より抽出したsomatic DNA を被検試料として以下の解析を行っている。まず60全ての*NFI*エクソンごとにプライマーを設定し, 被検DNAをPCR法で増幅し, これをsize-shift assay, SSCP法, direct sequence法などを用いて解析することにより, 遺伝子変異のうちsmall deletion, small insertionならびにpoint mutationの検出を可能とした。さらにMS-PCR法とFISH法を組み合わせることで, *NFI* 遺伝子の全欠損から多エクソンにおよぶlarge deletionの検出も可能としたことを報告した。また, *NFI* における色素性神経線維腫のメラニン含有細胞について検討を加えている。

II. ヘルペスウイルス感染症

近年, 免疫不全患者にアシクロビル(ACV)長期間の使用でACV耐性株が出現することが報告されている。我々は明かな免疫不全はないが長期間ACVが投与された性器ヘルペス患者7例から単純ヘルペスウイルス(HSV)を分離し, 分離株のACV感受性をVero細胞を用いたplaque reduction assayで測定した。すなわち年6回以上再発する患者62例に対してACV200mg/日を2~11年間継続投与した結果, 過去1年間の再発回数はそれぞれ0回18例, 1回18例, 2回12例, 3回7例, 4回5例, 5回1例, 6回1例であり, この内5例でウイルス分離ができた。また7年以上再発時にACV1g/日投与された2例と15年間全く投与されていない1例から分離されたウイルスについても検索を行った。

低用量 ACV が継続投与された群の ED₅₀ は 0.5 ~ 1.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、投与年数及び再発頻度とは相関関係はみられなかった。9 年間再発時に ACV が投与されていた 1 例と、15 年間投与されていない患者から ED₅₀ が 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の HSV が数株分離され、それらはフォスフォノ酢酸に感受性、イドクスウリジンに耐性でチミジンキナーゼ活性がないことからチミジンキナーゼ欠損株であった。

III. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

粘膜型 HPV (human papillomavirus, HPV) 感染症では尖圭コンジロームに対してピダラビン軟膏を外用し、結果を報告した。尖圭コンジロームの診断、治療における皮膚科医の新しい役割について報告した。また、外陰部 HPV 感染症について報告した。皮膚型 HPV 感染症では尋常性疣贅に対し contact immunotherapy を行い、その結果を報告した。皮膚型 HPV を増幅する PCR プライマーを設計し、実際に患者からのサンプルから HPV を検出した。今後はこのシステムを用いた HPV のスクリーニングを行っていく予定である。

IV. 光線過敏症

慢性光線過敏性皮膚炎患者における遮光対策の一環として、各種サンスクリーンの有用性を検討し、適切な使用による有効性を確認した。NSAID であるケトプロフェン外用による光アレルギー性接触皮膚炎を多数経験し、その抗原決定基を知るために類似薬の光パッチテストを行った結果、プロピオン酸基に交叉感受性がみられた。人工的紫外線照射装置による健康障害について全国大学病院ならびに東京都皮膚科医会会員を対象にアンケート調査を行い 120 件の健康障害例を集計し、若者を中心に行なわれている人工的タンニングの危険性を啓蒙した。

V. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎の発症に重要な IgE 抗体の産生は IL4・IL13 などのサイトカインが関与している。現在基礎研究としてアトピー性皮膚炎患者の末梢血単核球を採取し、ダニ抗原とともに刺激・培養し産生されるこれらサイトカインの定量を分子免疫学研究部門との共同研究で行なっている。臨床研究として赤外線ビデオカメラを用いた掻痒の定量化の研究を精力的に行なっている。さらに皮疹重症度定量化の試みを新たに開始した。その他、アトピー性皮膚炎とストレスや睡眠との関係に関する研究を行っている。6 年来続けている、患者、家族、一般人

を対象とした「アトピー性皮膚炎を考える会」を 4 回開催し、好評であった。

VI. レーザー治療

汗管腫、眼瞼黄色腫、毛細血管拡張性肉芽腫、脂漏性角化症などを炭酸ガスレーザーを用いて治療し良好な結果を得ている。高出力でパルス幅の短いウルトラパルス炭酸ガスレーザーは、従来のパルス幅の長い炭酸ガスレーザーに比し、皮膚を均一な深さで蒸散でき、術後紅斑の程度も軽いことより、日光角化症、脂腺増殖症、皮膚神経線維腫、表皮内癌などの病変に対して応用している。太田母斑には Q スイッチルビーレーザーを約 2 か月の間隔で照射し、良好な結果を得ている。扁平母斑は照射後の再発例が多い。単純性血管腫、毛細血管拡張症の治療にパルス色素レーザーを用いているが、瘢痕形成がほとんどなく整容的にほぼ満足のいく結果を得ている。

VII. 乾癬

乾癬の経過中、膿疱を多数混じた紅斑が出現し、乾癬の膿疱化と膿疱型薬疹が鑑別となった 2 症例を経験したので、既報告例を含めて検討し、第 12 回乾癬学会で報告した。2 例とも薬剤内服試験は陽性であったが本来の乾癬皮疹は悪化せず、他部位に紅斑、膿疱が新生したことから膿疱型薬疹と考えた。過去に膿疱型、膿疱性乾癬型薬疹は計 43 例報告されているがうち 10 例は乾癬の素因を有していた。膿疱発生の機序は感作リンパ球が放出したサイトカインの影響で好中球遊走因子が放出され、表皮内に膿疱が形成されると推察された。

VII. 膠原病

SLE をはじめとする膠原病において皮膚症状の発現率は非常に高く、特に強皮症ではその管理が診療上重要である。膠原病を系統的、かつ集約的に診療するために平成 8 年 1 月より膠原病専門外来を開設した。問題症例については積極的に皮膚生検を行ない、病理組織像ならびに蛍光抗体法の所見を検討し、学会発表している。兼科依頼による受診も多く、他科との連携が必要な症例は院内の研究会で検討している。薬物療法の有用性検討のため強皮症 7 例における D-ペニシラミンの治療成績をまとめた。

IX. 痤瘡

痤瘡の発症において、アンドロゲンは最も重要なホルモンである。そのうち dehydroepiandrosterone

sulfate (DHEA-S) は副腎由来のアンドロゲンであり、皮脂量と相関するホルモンであるが、このホルモンと cortisol を調節しているのが下垂体前葉より分泌される ACTH である。痤瘡患者における高 DHEA-S 血症の病因を検討するためにコートロシン 1A による ACTH 刺激試験を施行した。結果は痤瘡群では cortisol を産生する代謝酵素は健常群と差は認めなかったが、dehydroepiandrosterone への産生酵素が健常群に比べ亢進していた。しかしその異常は酵素の基質異常というより機能的な亢進と考えられた。現在 CRH 刺激試験を施行しその原因について検討中である。

X. その他

新村真人教授は平成9年9月6~8日に箱根で第10回日韓皮膚科学会を、平成10年3月27日に東京で第2回東京性感染症研究会を開催した。

研究業績

I. 原著論文

1. 神経線維腫症

1) 澤田俊一, 新村真人. 神経線維腫症 1 (NF1), 2 (NF2) 遺伝子. 医学のあゆみ 1997; 183: 422-3.

2. ヘルペスウイルス感染症

1) 本田まりこ, 新村真人. 性器ヘルペス 2, 女性側の現状と問題点. 治療学 1997; 31: 821-24.

3. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

1) 石地尚興, 尖圭コンジローム. 日皮会誌 1997; 107: 1754-6.

2) Ishiji T, Kawase M, Niimura M. Contact immunotherapy to verruca vulgaris—a comparison between DNCB and SADBE-. Environ Dermatol 1997; 4: 212-7.

3) 石地尚興, 本田まりこ, 新村真人. 尖圭コンジロームに対するピダラピン軟膏外用の効果. 臨皮 1997; 51: 379-82.

4. 光線過敏症

1) 上出良一, 松尾光馬. 人工的タンニング装置による健康障害のアンケート調査. 日皮会誌 1998; 108: 235-41.

2) Nomura N, Lim HW, Levin JL, Sassa S. Effect of soluble complement receptor type 1 on porphyrin-induced phototoxicity in guinea pigs. J Photochem Photobiol-B 1998; 42: 28-31.

3) Bernstein EF, Brown DB, Takeuchi T, Kong SK, Uitto J. Evaluation of sunscreens with various sun protection factors in a new transgenic mouse model of cutaneous photoaging that measures elastin pro-

tein activation. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 725-9.

5. アトピー性皮膚炎

1) 泉 裕乃, 江畑俊哉, 佐藤優子, 相澤 浩, 上出良一, 新村真人. 赤外線カメラを用いた夜間の搔破測定の方法. 皮膚 1997; 39: 560-3.

7. 尋常性乾癬

1) 上出良一, 伊丹聡巳. 乾癬の治療 日常生活におけるケア. 第12回日本乾癬学会記録集 1997: 29-32.

8. 膠原病

1) 大森一範, 谷野千鶴子, 小松崎真, 横井 清, 新村真人. 抗セントロメア抗体強陽性で, 特異な臨床像を呈した generalized morphea の1例. 臨皮 1998; 52: 258-60.

9. 痤瘡

1) 相澤 浩. にきびとホルモン. 日香会誌 1997; 21: 337-40.

2) 相澤 浩, 新村真人. 女性痤瘡患者における ACTH 刺激試験による副腎皮質機能の検討. 日皮会誌 1997; 107: 1381-6.

10. その他

1) 横井 清, 中田良子, 本田まりこ, 新村真人. HIV 感染者にみられた悪性梅毒の2例. 日性感染症会誌 1997; 8: 155-7.

2) 石地尚興, 長谷川嘉春. 森林組合現場担当者のハチアレルギーについて. 日皮アレルギー 1997; 5: 73-8.

3) 野村中夫, 本田まりこ, 新村真人. 大量の消化管出血と蛇行状表皮穿孔性弾力線維症を伴った弾力線維性仮性黄色腫の1例. 臨皮 1997; 51: 849-51.

4) 伊丹聡巳, 石地尚興, 上出良一, 新村真人. 急速に死の転帰をとった Anaplastic large cell lymphoma. 臨皮 1998; 52: 79-81.

5) 石川優子, 澤田俊一, 上出良一. 口唇メラノーシス (Labial Melanosis) (仮称) について. 日皮会誌 1997; 107: 1085-94.

6) 田嶋 徹, 本田まりこ, 新村真人. 病院職員 14 名にみられたパルボウイルス B19 感染症. 日皮会誌 1997; 107: 623-9.

7) 中田良子, 谷野千鶴子, 上出良一. ヒトインスリンアレルギーの2例. 日皮アレルギー 1997; 5: 47-52.

8) 佐藤優子, 井上奈津彦, 本田まりこ, 新村真人. Blaschko 線に一致して生じたケラトヒアリン母斑の1例. 臨皮 1997; 51: 541-3.

9) 布施暢子, 田嶋 徹, 新村真人. 血液凝固第 XIII 因子活性の低下を伴ったアナフィラクトイド紫斑の1例. 臨皮 1997; 51: 903-6.

10) 谷野千鶴子, 野村中夫, 上出良一, 石田 卓. 移動再発性皮下硬結を主徴とした日本顎口虫症の1例. 臨

皮 1997; 51: 1121-4.

II. 総 説

- 1) 新村真人. ヒト乳頭腫ウイルス研究の歩み. 日臨細胞会東京会報 1997; 10-2.
- 2) 上出良一. 粉瘤「臍抜き療法」. Monthly Book Derma 1997; 3: 23-6.
- 3) 上出良一. 光線過敏症とその対策. 日医師会誌 1997; 117: 935-9.
- 4) 上出良一. 輸血後GVHDの皮膚病変. 日本臨床 1997; 55: 2186-8.
- 5) 本田まりこ, 新村真人. 皮膚科医の見た外陰疾患. 産婦人科の実際 1997; 46: 689-94.
- 6) 横井 清. 単純ヘルペス(皮膚). Monthly Book Derma 1998; 9: 5-13.
- 7) 澤田俊一, 伊藤寿啓, 本田まりこ, 新村真人. 神経線維腫症. 皮膚臨床 1997; 39: 1103-8.
- 8) 石地尚興. 遺伝病としての皮膚疾患—その対応—6. 高発癌性皮膚疾患 5. 疣贅状表皮発育異常症. 皮膚臨床 1997; 39: 1155-9.
- 9) 橋本 透. 皮膚疾患への炭酸ガスレーザーの応用. Monthly Book Derma 1997; 3: 43-50.
- 10) 相澤 浩. 思春期後痤瘡. 臨皮 1997; 51(増刊): 21-5.

III. 学 会

- 1) 新村真人. 神経皮膚症候群研究班, これまでのあゆみ. レックリングハウゼン病医療講演会. 東京. 2月.
- 2) 新村真人. 帯状疱疹とその治療. 第13回日本臨床皮膚科医学会臨床学術大会. 神戸. 5月.
- 3) 新村真人. 日本でのHIV研究の流れ. 日本臨床細胞学会東京都支部 第16回学術集会. 東京. 6月.
- 4) 新村真人. 神経線維腫症について. 第114回成医会総会. 東京. 10月.
- 5) 上出良一, 荻野聡子, 松尾光馬. いわゆる「日焼けサロン」による健康障害のアンケート調査結果. 第96回日本皮膚科学会総会・学術大会. 岡山. 4月.
- 6) 上出良一. サンスクリーン剤の現状と未来. 第13回日本臨床皮膚科医学会臨床学術大会. 神戸. 5月.
- 7) Kamide R. Evaluation of the photosensitive patients: A 12-year experience in Japan. 19th World Congress of Dermatology. Sydney. Jun.
- 8) 本田まりこ, 新村真人. 当科における性器ヘルペス. 第96回日本皮膚科学会総会・学術大会. 岡山. 4月.
- 9) 本田まりこ. 性器ヘルペス—過去15年の経験. 第85回日本泌尿器科学会総会. 横浜. 4月.
- 10) Honda M, Niimura M. Genital herpes in Japan. 19th World Congress of Dermatology. Sydney. Jun.

- 11) 石地尚興. 教育シンポジウム 性感染症: 皮膚科医の役割をみなおす—尖圭コンジローム—. 第96回日本皮膚科学会総会・学術大会. 岡山. 4月.
- 12) Ishiji T. Association of human papillomavirus with anogenital lesions. 19th World Congress of Dermatology. Sydney. Jun.
- 13) 橋本 透, 上出良一, 新村真人. 炭酸ガスレーザーによる皮膚隆起性病変の実際. 第96回日本皮膚科学会総会・学術大会. 岡山. 4月.
- 14) 竹内常道, 上出良一, 新村真人, Gasparro FP, Uitto J, Bernstein EF (Thomas Jefferson University, USA). サンスクリーン剤のUVA照射による日光老化予防能を, 迅速かつ鋭敏に評価する動物モデル. 第19回日本光医学・光生物学会. 神戸. 7月.
- 15) 伊丹聡巳, 上出良一, 新村真人. 乾癬患者に生じた膿疱型薬疹の2例. 第12回日本乾癬学会. 東京. 8月.
- 16) 中田良子, 高木祐子, 井上奈津彦, 上出良一, 新村真人. ラテックスによる接触蕁麻疹を伴った栗による口腔アレルギー症候群の1例. 第27回日本皮膚アレルギー学会. 東京. 5月.
- 17) 竹内紋子, 上出良一. 過度なダイエットにより色素性痒疹を発症した劇団女優の2例. 第48回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 金沢. 10月.
- 18) 川瀬正昭, 荻野聡子, 本田まりこ, 上出良一, 新村真人, 杉田泰之(横浜市大) ほか. 在日ブラジル人日系2世およびネパール人のハンセン病の2例. 第96回日本皮膚科学会総会. 岡山. 4月.
- 19) Ebata T, Aizawa H, Kamide R, Niimura M. Nocturnal itch in atopic dermatitis: the effects of short-term nitrazepam in adult patients. The 10th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology. 箱根. 9月.
- 20) Ota M, Coffin C, Viskochil D (University of Utah). Genetic evaluation of malignant peripheral nerve sheath tumors from non-neurofibromatosis 1 individuals. Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology. Orlando. Mar.

IV. 著 書

- 1) 新村真人監修, 上出良一編集. 皮膚診療クイックリファレンス. 東京: メジカルビュー社; 1998.
- 2) 上出良一. 光線性皮膚障害. 飯塚 一, 大塚藤男, 宮地良樹編. NEW 皮膚科学. 東京: 南江堂; 1997. p. 141-8.
- 3) 上出良一. 皮膚の物理化学的障害. 小川秀興, 新村真人編. TEXT 皮膚科学. 東京: 南山堂; 1998. p. 205-15.
- 4) 本田まりこ, 新村真人. ウイルス性皮膚疾患. 小川

秀興, 新村真人編. TEXT 皮膚科学. 東京: 南山堂;
1998. p. 340-57.

- 5) 本田まりこ. ウイルス性皮膚疾患—最近の進歩—. 宮地良樹編. 専門医のための皮膚科学レビュー '98. 東京: 総合医学社; 1998. p. 138-42.

V. その他

- 1) 上出良一. 皮膚生検像による診断. 日本臨床 1997; 55: 2259-61.
- 2) 上出良一. 色素失調症. 小児科診療 1997; 60: 541-3.
- 3) 川瀬正昭, 澤田俊一, 本田まりこ, 新村真人. α 鎖病の1例. 臨皮 1997; 51: 895-8.
- 4) 布施暢子, 泉 裕乃, 上出良一, 新村真人. Eosinophilic cellulitis の1例. 臨皮 1997; 51: 615-8.
- 5) 上出良一. プライマリケアとしての皮膚疾患の見方. CD-ROM. ソフトナイン. 1997.

放射線医学講座

教授:	福田 国彦	放射線診断学
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:	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. 診断部

1) MRI

(1) 造影 CISS 法の臨床応用

CISS (constructive inter-ference with steady state) 法は強い T2 強調画像として, 内耳膜迷路の三次元画像などの水強調画像の目的で開発された撮像法であるが, 我々は造影剤による増強効果が, T2 強調画像であるにも関わらず CISS 法にも反映されることを発見した。造影 CISS 法を腫瘍と脳神経との解剖的關係を知る目的で利用した結果, 術中所見との相関も良く臨床的有用性が高いことが判明した。

(2) オープンタイプ MRI 装置の Inter-ventional MRI への応用

脳神経外科ならびに日立メディコ (株) との共同臨床研究により, オープンタイプ MRI 装置を用いた腰椎椎間板ヘルニアに対する YAG-laser による経皮的椎間板減圧術を行った。この手法ではオープンタイプ MRI 装置であるため病変部へのアクセスが容易であり, また, 超高速撮像法を利用することにより MR 透視下に確実に穿刺することが可能となった。

2) CT

(1) 肺の非定型抗酸菌症の CT 所見

肺の非定型抗酸菌症の大部分を占める mycobacterium avium complex (MAC) 36 例の CT 像を検討した。右中葉および左舌区に気管支拡張や壁の薄い空洞が存在することや, 肺区域や肺葉性に広範な浸潤影が存在しないことが結核症と比べて特徴的所見であった。また, 経時的变化には, 結

節性病変は軽快・増悪を繰り返すが、気管支拡張は進行性であり、総合的には進行性の傾向を示した。

3) US (超音波断層)

(1) 表在リンパ節の質的診断について

高分解能超音波装置を用い、Bモード、カラードプラ、パワードプラ法による表在リンパ節の質的診断を行った。転移性、反応性、悪性リンパ腫の鑑別診断と化学療法の効果判定を行った。本研究は第71回日本超音波医学会学術集会において、学術奨励賞を受賞した。

(2) 乳腺腫瘍に対する三次元パワードプラ表示およびスペクトル波形分析

外科との共同研究により、乳腺腫瘍に対する三次元パワードプラ表示およびスペクトル波形分析の有用性について研究を行った。良性腫瘍の血流は、正常乳腺支配動脈や乳癌の血流に比して有意に末梢血管抵抗が低いことが判明し、これが良悪性の鑑別に有用であることが示唆された。

(3) 三次元超音波診断装置を用いた胆嚢収縮率の研究

三次元超音波診断装置を用い、摂食後の胆嚢容積の収縮率を経時的に検討した。本法は胆嚢を立体構造として把握でき、かつファントム実験での精度は誤差7%以下であった。種々の食物を摂取後3時間にはもとの胆嚢容積に回復しており、超音波による胆嚢検査では、最低3時間の絶食が必要であることが判った。

4) IVR

(1) リザーバー動注化学療法

膀胱癌、進行期子宮頸癌などの骨盤部悪性腫瘍に対し、経皮的に留置したリザーバーからのシスプラチン動注と放射線照射を併用した集学的治療を行った。リザーバー留置に際しては、より選択的な薬剤分布を得るために骨盤内血行変更術と、超音波下のCO₂ angiographyを利用した。薬剤分布をRI angiographyで評価した結果、24例中22例(92%)で標的臓器に選択的な分布が得られており、有効な留置法であることが確認された。

(2) 経皮的胆道鏡下結石破砕術

手術不適や経乳頭的アプローチ不能の胆管結石に対して、電気水圧衝撃波を用いた経皮的胆道鏡下結石破砕を行い、3cm未満の結石では数回の破砕術で完全砕石が可能であることが判った。

5) その他

(1) 血管造影検査における音声認識技術の開発

日立メディコ(株)との共同研究で、音声認識技術を応用し、手動スイッチに代わる入力手段として、

直接術者の声により画像操作を行うシステムを開発した。本システムによりDSA装置の操作性の改善と血管造影検査の時間短縮が可能となった。

II. 放射線治療部

1) 放射線抵抗性の獲得機構の実験的解析

血液細胞は放射線感受性の高い幹細胞が、放射線抵抗性をもつ顆粒球、単球/マクロファージへと分化する。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。10 Gy以上の大線量の照射により、放射線抵抗性接着性巨細胞が誘導されることを証明した。この巨細胞は単球/マクロファージ系であった。現在、誘導された巨細胞の細胞生物学的特徴を解析し、放射線抵抗性獲得機構を研究している。本研究は文部省科研費による研究である。

2) 血液照射における放射線放射線量を表示する使い捨てインジケータの開発

輸血後GVHDの予防のために輸血血液への放射線照射が行われている。被照射輸血製剤の品質管理のために確実に照射されたことがわかるインジケータが必要である。現在商品化されたインジケータはあるが、高価格のため実用化されていない。そこで血液照射の指標となる低価格の新しい素材の研究中である。カシオ研究財団の助成研究である。

3) 192Ir-高線量率血管内照射によるPTCA後内膜形成予防のモデル実験

冠動脈硬化性病変の治療としてPTCAが有用な方法であるが、再狭窄の比率が高い。この再狭窄は血管内膜の過形成であるが、放射線により内膜形成が予防できる可能性がある。192Ir-高線量率照射装置は線源が小さく血管内への誘導も可能である。そこで、家兔の腸骨動脈の内膜に損傷を与えた後、192Ir-HDRにより照射し、経時的に灌流固定標本作製し、内膜過形成予防効果を検討している。これは、柏病院総合内科と臨床検査医学講座との共同研究である。

4) サーモグラフィーを用いた乳房温存療法後の晩期障害の予測

乳房温存療法は比較的初期の乳癌に対する標準的治療になりつつあるが、時に患側上肢の高度浮腫や上肢挙上不全を来すことがある。この様な症例において、放射線照射後長期間にわたり患側乳房ならびに腋窩温度を測定し、障害の有無による経時的温度変化を観察中である。

III. 核医学

1) 腫瘍シンチグラフィ

^{99m}Tc -MIBI は種々の腫瘍に集積性を示すため腫瘍シンチ製剤として期待されている。我々は、甲状腺癌、副甲状腺腺腫におけるその臨床的有効性を検討した。甲状腺癌の検出に関しては、 ^{99m}Tc であるため良好な画像が得られ、 ^{201}Tl よりも優れた検出能を示した。特に SPECT を用いることにより、胸部、縦隔の検出能は向上した。また、副甲状腺腺腫の描出に関しても、SPECT を用いることにより、従来の ^{201}Tl よりも優れた検出能を示した。異所性の副甲状腺腺腫の描出には胸部 SPECT が威力を発揮した。

2) 脳シンチグラフィ

^{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、この製剤は不安障害、およびてんかん症例に有用性が示された。

3) ^{123}I -MIBG シンチグラフィ

^{123}I -MIBG は、心臓の交感神経機能状態を評価する目的で現在使用されているが、パーキンソン病、自律神経障害例においては、正常人と異なる分布を示す。このことに注目し、自律神経障害の定量評価や、パーキンソン病の早期診断鑑別の可能性に関する研究が行われた。

4) 肺シンチグラフィ

肺塞栓症、肺梗塞の肺血流、肺換気シンチグラフィ所見を検討しその定量化を試みた。SPECT を併用するとこれまで描出されなかった楔状の小さな血流欠損の描出が期待された。

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。 ^{89}Sr の投与により骨転移病巣の痛みに対する十分な鎮痛効果が得られた。 ^{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た。

(編集部より)

平成 9 年 3 月 26 日、川上憲司教授の逝去により放射線医学講座は岡村哲夫学長が兼任していたが、同講座担当教授として本学放射線医学 講師 福田国彦氏が選出され、平成 10 年 1 月 1 日だけで就任した。

研究業績

I. 原著論文

1) 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-Hodkin lymphoma の一例. 日磁気共鳴医学会誌 1997; 17:

145-8.

2) 武内弘明, 水沼仁孝, 三枝裕和, 最上拓児, 田邊裕明, 氏田万寿夫 ほか. CT による小腸閉鎖症の鑑別診断. 日腹部救急医学会誌 1997; 17: 395-400.

3) Shirakawa T. Helical CT Cholangiography versus MR cholangiography; for laparoscopic cholecystectomy. Jikeikai Med J 1997; 44: 53-60.

4) 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: 314-6.

5) Ida M, Kurisu Y, Yamashita M. MR Angiography of ruptured aneurysms in acute subarachnoid hemorrhage. AJNR 1997; 18: 1025-32.

6) 内山真幸, 須江洋成, 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— ^{123}I -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.

7) 内山真幸, 須江洋成, 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.

8) 荻 成行, 森 豊, 福光延吉, 内山真幸, 川上憲司. 興味ある所見を示した舌根部異所性甲状腺の 3 例. 臨核医 1997; 30: 37-9.

9) 福光延吉, 内山真幸, 森 豊, 菊池一郎, 島田孝夫(桜ヶ丘病院), 川上憲司. ^{67}Ga シンチグラフィによる慢性気管支喘息における気道炎症の評価についての可能性. 核医学 1997; 34: 337-41.

10) 三井田和夫, 原田潤太, 土肥美智子, 桑田知子, 中田典生, 橋本卓雄 ほか. MR 透視可での脳腫瘍のバイオプシー. 千葉 MR 研究会誌 1997; 8: 28-32.

11) 桑田知子, 福光延吉, 土肥美智子, 三井田和夫, 中田典生, 砂川好光 ほか. 小児の下咽頭梨状窩瘻—シネ咽頭造影による診断について—. 臨放線 1997; 42: 1549-55.

12) 我那覇文清, 氏田万寿夫, 福田 安, 山田哲久, 多田信平. 肝病変の評価に MRI が有用であった LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS の一例. 日本医事新報 1997; 3836: 53-6.

13) 福光延吉, 内山真幸, 森 豊, 川上憲司. ニコチンガム負荷で一過性に症状悪化を認めた脊髄小脳変性症の ^{123}I -IMP SPECT. 臨核医 1997; 30: 18-9.

14) 福光延吉, 内山真幸, 森 豊. Transmission CT の形態画像としての利用. Medical Imaging Technology 1997; 15: 463.

15) 凌 慶成, 森 豊, 内山真幸, 富永 滋, 川上憲司. 種々肺疾患の治療効果判定における ^{133}Xe 検査意義. 臨放線 1997; 42: 883-9.

- 16) 福光延吉, 有村博子, 内山眞幸, 森 豊, 川上憲司. 骨シンチグラフィで腋窩に異常集積を認めた悪性毛根鞘腫の1例. 臨核医 1997; 30: 6-8.
- 17) 川上憲司, 凌 慶成, 森 豊, 田中 格, 島田孝夫. 血流におけるプレチスモグラフィの測定意義. 核医学 1997; 34: 151-7.
- 18) 小林雅夫, 最上拓児, 内山眞幸, 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.
- 19) Uchiyama M, Narita H, Makino M, Sekine H, Mori Y, Fukumitsu N, *et al.* Strontium-89 therapy and imaging with bremsstrahlung in bone metastases. Clin Nucl Med 1997; 22: 605-9.
- 20) 福光延吉, 荻 成行, 内山眞幸, 森 豊, 川上憲司, 宮野佐年 ほか. 脳梗塞の Barthel index による予後評価と¹²³I-IMPにおける再分布率との関係. 日医放線会誌 1997; 57: 660-7.
- 21) 辰野 聡, 福田国彦. 慢性関節リウマチ, 強直性脊椎炎, ステロイドホルモンによる骨変化. 臨床医(増刊号) 1997; 37: 416-7, 432, 460-1.
- 22) 有泉光子. 過誤腫性肺脈管筋腫性11例の局所換気血流分布に関する検討. 核医学 1997; 34: 779-87.
- 23) 三井田和夫, 原田潤太, 土肥美智子, 桑田知子, 中田典生, 橋本卓雄, ほか. インターベンショナルMRIの特徴と問題点. Innervision 1997; 129: 28-32.
- 24) 三井田和夫, 原田潤太, 土肥美智子, 桑田知子, 中田典生, 橋本卓雄 ほか. MR透視下のInterventional MRI. Medix 1997; 28: 9-14.
- 25) 原田潤太, 松本 滋, 山田哲久, 多田信平. 先天性心疾患MRI診断—検査法と読影法の実際—. 画像診断 1997; 179: 972-81.
- 26) Takeuchi H, Harada J, Tada S. Efficiency of washout ratio during dynamic MR imaging in the diagnosis of acute osteoporotic and metastatic compression fractures of vertebral bodies. 日磁気共鳴会誌 1997; 18: 28-37.
- 27) Gotoh E, Ohnishi A, Kawakami K. Ga-67 Imaging in a rare case of bellini duct carcinoma. Clin Nucl Med 1998; 23: 46-7.
- 28) Gotoh E, Ohnishi A, Kato K, Kawakami K. Ga-67 Imaging of thiamazole-induced agranulocytosis associated with multiple focal infections. Med Care 1998; 37: 114-6.
- 29) 尾尻博也, 山下三代子, 石原 潔(京都府立医科大学), 氏田万寿夫, 松本 滋, 多田信平. 横隔膜近傍病変の診断. 画像診断 1998; 18: 180-8.
- 30) 尾尻博也, 多田信平, 辰野 聡, 有泉光子. 上顎洞腫瘍として発生したエナメル上皮腫2例. 日磁気共鳴

医会誌 1998; 18: 114-9.

II. 総 説

- 1) 尾尻博也, 井田正博, 福田国彦. 頭蓋・顔面の骨折. 画像診断 1997; 17: 599-607.
- 2) 尾尻博也, 福田国彦. CT, MRIによる腰椎変性疾患の術後評価. 臨床画像 1997; 13: 186-93.
- 3) 佐久間亨, 福田国彦. 骨軟部組織の悪性リンパ腫. 臨床画像 1997; 13: 512-8.
- 4) 井田正博, 山下三代子, 清水 桜, 栗栖康寿. Perfusion Imagingの理論, 方法と脳機能の評価. 日本臨床 1997; 55: 105-11.
- 5) 松本 滋, 原田潤太, 多田信平. CTとMRIの使い分け—効果的画像診断のstrategy—胸部・心臓. 臨床画像 SPECIAL 1997; 98-115.
- 6) 原田潤太. MRIの基礎と臨床. 臨床病理 1997; 43: 237-41.
- 7) 土肥美智子, 砂川好光, 福田国彦. 整形外科領域のMRI診断. 映像情報 臨時増刊号 1997; 28: 46-56.
- 8) 宮本幸夫, 小池正人, 多田信平, 市田公美, 細谷竜男. 目で見る腎の超音波診断 痛風腎の超音波像と鑑別診断. 高尿酸血症と痛風 特集 高尿酸血症・痛風の検査法 1997; 5: 1-6.
- 9) 辻本文雄. 泌尿器の正常像と異常像. 臨床成人病 1997; 27: 1045-61.
- 10) 山下 孝, 古川雅彦*, 田中恵美子*, 水谷好秀* (*癌研究会病院放射線科), 本田 力. 各種放射線治療法の現状と展望—乳房温存療法—. Innervision 1997; 12: 65-7.

III. 学会発表

- 1) 福田国彦. (シンポジウム) MRIで解明された病態と問題点—関節—. 第56回日本医学放射線学会総会. 横浜. 4月.
- 2) 青木 学, 本田 力, 砂川好光, 大谷洋一, 中川昌之, 関根 広 ほか. 第56回日本医学放射線学会総会. 横浜. 4月.
- 3) 三枝裕和, 水沼仁孝, 最上拓児, 肥田有紀子, 雨宮哲, 原 孝志, 村井信二. (パネルディスカッション) 出血点同定のためのDynamic Helical CT. 第29回日本腹部救急医学会総会. 千葉. 9月.
- 4) 白川崇子, 宮本幸夫, 小池正人, 中田典生, 多田信平, 川上憲司. 表在リンパ節のカラードプラおよびパワードプラ. 第16回日本医用画像工学会大会. 東京. 7月.
- 5) 福田国彦. (パネルディスカッション) スポーツによる損傷の画像診断スポーツ障害におけるMRIの役割. 第16回日本画像医学会. 東京. 3月.
- 6) Mogami T, Mizunuma K, Saigusa H, Hida Y.

- Dynamic Helical CT: To look for the bleeding point in cases with intra-abdominal hemorrhage. 第10回日韓放射線医学学術大会. 長崎, 6月.
- 7) Takeuchi H, Harada J, Tada S. Acute Osteoporotic Versus Metastatic Vertebral Collapse: Morphological Analysis of Early and Delayed Images by Using Contrast-enhanced MR Imaging Subtraction 8 Technique. RSNA '97. Chicago. Dec.
 - 8) Sekiya T. (招待講演) Clinical application of Electron Beam Computed Tomography to cardiovascular diseases. 55th Annual Congress of British Institute of Radiology. Birmingham. May.
 - 9) Ida M, Kurisu Y, Yamashita M, Shimizu S, Takei Y, Toyoda K, *et al.* Echo planar imaging of Malignant Liver Tumors. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Vancouver. Apr.
 - 10) Harada J. (招待講演) Clinical Application of Open MRI and Intervention. SINO MED '97. Beijing. Jun.
 - 11) 原田潤太. (シンポジウム) 小児心・大血管のMRI. 第33回日本小児放射線学会. 東京. 6月.
 - 12) Harada J, Miida K, Dohi M, Kuwada T, Nakata N, Hashimoto T, *et al.* MR guided biopsy for the brain and head and neck tumor under MR fluoroscopy. The Royal Australasian College of Radiologists. Australia. Sep.
 - 13) Miida K, Harada J, Dohi M, Kuwada T, Nakata N, Hashimoto T, *et al.* MR guided stereotactic biopsy for the brain tumor under fluoroscopy. 2th Interventional MRI Symposium. Dusseldorf. Oct.
 - 14) Mori Y, Fukumitsu N, Uchiyama M, Watanabe R, Harada J, Kawakami K. Evaluation of regional cerebral blood in transient global amnesia using Tc-99m ECD SPECT. The 44th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. SanAntonio. Jun.
 - 15) 辻本文雄. (教育講演) カラー Doppler US の臨床応用 腹部. 第33回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 奈良. 10月.
 - 16) Matsumoto S, Ojiri H, Tada S, Kawakami K, Shimizu S, Yamashita M, *et al.* Navigator gating technique: application for MRA. Non-invasive Vascular Imaging 1997. Kumamoto. Oct.
 - 17) Ganaha F, Yamada T, Fukuda Y, Ujira M, Irie T, Tada S. Intraarterial chemotherapy of invasive bladder carcinoma: how to obtain selective drug distribution to the tumors through the vascular access devices. RSNA'97. Chicago. Nov.
 - 18) Ganaha F, Yamada T, Kawakami G, Ujira M, Fukuda Y, Tada S. Intraarterial infusion of protease inhibitor in acute necrotizing pancreatitis experience in two cases. CIRSE'97. London. Oct.
 - 19) 原田潤太. 「21世紀における放射線診断の利用と防護」心臓 (IVR 等). 第8回医療放射線防護連絡協議会年次大会 高橋信次記念講演とシンポジウム. 東京. 12月.
 - 20) 原田潤太. (ワークショップ) 心臓のMRI: MRI はどこまで分かるか. 第17回日本画像医学会. 東京. 2月.
- #### IV. 著 書
- 1) 福田国彦, 田中 宏著, 多田信平監. MRI 免許皆伝. 東京: 日本医事新報; 1997.
 - 2) 辻本文雄. 乳腺超音波診断アトラス (改訂版). 東京: ベクトルコア; 1997.
 - 3) 福田国彦, 尾尻博也, 辰野 聡, 入江健夫, 内山眞幸. 福田国彦編. 骨・軟部腫瘍. 東京: 診断と治療社; 1997. p. 2-12, 13-23, 24-35, 36-41, 42-6.
 - 4) 宮本幸夫, 多田信平. 超音波検査. これだけは知っておきたい癌診療の知識. 東京: 篠原出版; 1997. p. 219-28.
 - 5) 福田国彦, 浅沼和夫編. MRI マニュアル. 東京: 中外医学社; 1997.
- #### V. その他
- 1) 福田国彦. 腫瘍性病変. 必修骨軟部の画像診断. サートリス DJ 著. 大沢 忠, 片山 仁監訳. 東京: 医学書院 MYW; 1997. p. 192-281.
 - 2) 多田信平. 放射線医学博識用語辞典. 東京: 日本医事新報社; 1998.
 - 3) 久保田進. 放射線治療ハンドブッカーガンとは? 放射線治療とは? 一. 東京: ERC 出版; 1997.
 - 4) 福田国彦. 骨腫瘍の画像診断. 1997年度放射線専門医会ミッドサマーセミナー抄録集. 1997. p. 91-4.
 - 5) 森 豊, 川上憲司, 内山眞幸. 肺塞栓症における, 肺胞上皮障害と気道攣縮の病態生理に関する研究. 平成7年度—平成9年度科学研究費補助金 (基盤研究 (c) (2)) (研究課題番号 07671028) 研究成果報告書. 1998.

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	甲状腺・乳腺外科
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：水野 良児	小児外科
講師：吉田 和彦	消化器外科，甲状腺・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：畷村 泰樹	消化器外科
講師：武山 浩	甲状腺・乳腺外科

研究概要

I. 消化器外科に関する研究

1. 消化器一般に関する研究

消化器外科手術を受けた患者で周術期の循環血 sIgA 濃度を測定し，門脈血中のサイトカインとの関連を検討した。複数の論文にみられるように，循環血 sIgA 濃度は ALT, ALP 濃度と強い正の相関を示し，sIgA 濃度の上昇は胆汁うっ滞性肝障害を示唆するものと思われた。また，門脈血 IL-6 と循環血 sIgA 濃度との間には正の相関が認められ，IL-6 が sIgA の産生・分泌を制御していると考えられた。

消化器癌患者 25 例（食道癌 5 例，胃癌 10 例，大腸癌 10 例）を対象とし，術前および術後 7 病日に血清中の Vascular endothelial growth factor (VEGF) を ELISA 法にて測定し，術後の血清 VEGF の変動値を臓器別，術式別に検討した。さらにホルマリン固定パラフィン包埋標本を用い，SAB 法にて VEGF と血管新生 (microvessel count; MVC) に関する免疫染色を行い，以下の結果を得た。

- (1) 術後には血清 VEGF 値が上昇し，創傷治癒過程における血管新生と，手術侵襲の大きさを反映した。
- (2) 胃癌において血清 VEGF 値は MVC との相関を認め，肝転移予測因子となる可能性が示唆された。

2. 上部消化管に関する研究

H. pylori 由来の病原性因子が炎症性組織障害のカスケードを誘因することが注目されていることから，マウスの *H. pylori* 胃感染モデルを作製し，*H. pylori* と炎症性サイトカイン (IL-1 β , 6, 8, TNF- α) との関係を胃内感染局所と末梢血で測定し，炎症性サイトカインが除菌療法後の効果判定法として有用であることが示唆された。

3. 下部消化管に関する研究

切除された大腸癌の肝転移単発結節 33 例を対象に，その肉眼形態と最大径により分類し，切除後の再発形式，治療成績から単発の転移巣の進展形式を考察した。さらに多発例を含む肝転移切除例を同様に検討し，転移巣の進展形式による分類を試みた。これにより肝転移巣は 6 つの進展形式に型分類され，これらをさらに同時性，異時性転移という時間学的分類を導入し，亜分類することが可能であり，治療方針の決定，予後の予測，再発部位の予測に有用であると評価された。

大腸癌手術症例 (Dukes C) 451 例を対象に，そのリンパ節転移様式の経過予測因子としての意義を検討した。転移リンパ節を節外限局型と節外浸潤型に区別することは，経過ならびに肝転移の予測因子として重要であることを報告した。

4. 肝胆臓に関する研究

膵頭十二指腸切除後の感染発症予知を，手術症例 38 例を対象に SIRS の診断基準に準拠した判別法を用い行った。判別法は体温，脈拍数，白血球数の 3 項目よりなり，2 項目以上が陽性の場合に感染の危険ありとした。この判別法の術後第 5 病日での偽陽性率は 37% と高かったが，偽陰性率は 4% と低かった。術後 4~5 日目に SIRS の診断基準に準拠した判別法を適用することにより，膵頭十二指腸切除術後の予防投与抗菌薬の終了・変更の判断が bed side で簡便に行い得る。

当科において腹腔鏡下胆嚢摘除術時に中肝静脈損傷をきたした症例を検討し，その原因，対策を考察した。さらに同部の損傷機転を明らかにするために，胆嚢床と中肝静脈の解剖学的関係を超音波検査により検討した。この結果，胆嚢床と中肝静脈（とくに右枝）との距離が非常に接する症例が存在することが判明し，損傷例においても非常に近接していたことが確認された。

II. 甲状腺・乳腺外科に関する研究

1. 甲状腺に関する研究

当科で作製した甲状腺癌に対するモノクローナル

抗体 JT-95 を使用した血清診断、甲状腺癌 scintigram について研究を行った。さらに JT-95 の認識する抗原物質が sialyl fibronectin であることを明らかにした。

2. 乳腺に関する研究

癌 T-cell による細胞性免疫を高めると同時にマクロファージによる癌細胞への cytotoxicity を誘導する目的で、癌細胞とともにマクロファージにも特異性のあるいわゆる bispecific monoclonal antibody (BsAb) MDX-210 を作製し、これを乳癌細胞株とヒトから得たマクロファージに作用させその効果を検討した。MDX-210 を作用させると作用させない場合と比較して約 10 倍のマクロファージによる乳癌細胞の貪食、消化が認められた。

10% 程度が再発する n0 乳癌の再発の危険性を検討する目的で、乳癌の微小転移を検出することを試みた。乳癌患者の骨髄 37 例を検査対象とし、乳癌において特異性が高い MUC-1, Keratin-19 遺伝子を RT-PCR 法を使用して増幅させ、骨髄中の乳癌転移の早期検出を試みた。MUC-1 は感受性が高いが特異性は低く、Keratin-19 は感受性が低いが特異性が高いことが明らかになった。この 2 つの mRNA の発現量を組み合わせることにより、末梢血中の癌細胞の検出も可能と考えられた。

III. 呼吸器外科に関する研究

縦隔嚢腫に対する 16 手術例を検討した。胸腺嚢腫が 6 例で、1 例に浸潤型胸腺腫を合併していた。気管支原性嚢腫が 4 例、心膜嚢腫は 4 例であった。胸腔鏡下手術は 11 例中 9 例に行い良好な成績を得た。縦隔嚢腫は手術を行うことにより確定診断と治療を同時に行うことが可能である。

骨性胸壁切除 26 例の検討を行った。原因疾患としては癌が 11 例で直接浸潤が 8 例、転移が 3 例であった。非癌転移性腫瘍が 3 例、炎症が 3 例、原発性胸壁腫瘍は 7 例であった。肩甲骨部骨性胸壁切除手術は再建を行わなくても合併症は少ないが、側方に及んだり広範切除では積極的な再建を行うべきとの結論に達した。

IV. 小児外科に関する研究

小児期に最も多い固形腫瘍である神経芽腫について動物研究を継続した。神経芽腫は肝転移を起こしやすいが、A/J マウスに C1300 神経芽腫細胞を経皮的、経血管的に投与すると肝に特異的に転移することが確認できた。また、非担癌マウスの各臓器(肝、脾、脳、腎、肺)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。このことより肝に選択的に転移が起こる機構には、RGD 蛋白と神経芽腫細胞との親和性に関連があることが示唆された。

Bochdalek ヘルニアは出生後の肺の低形成から胎児循環の持続 (PFC) が起こるといまだに救命が困難な疾患である。胎児期の肺の成長に関しての実験を行った。胎生 14 日のラットから胎児を取り出し肺を摘出し、さらに気管を結紮し、これを 1 週間、器官培養した。培養肺の cGMP (肺血管抵抗を減少させ肺高血圧を防ぐ因子と考えられている nitric oxide の増減に比例する) を測定してコントロールの非結紮群と比較した結果では、気管結紮群ではコントロール群に比し cGMP 値は低い傾向にあった。

V. 血管外科に関する研究

ステントグラフト術の臨床応用を行った。大腿動脈のカットダウンからアプローチして胸腹部大動脈、腸骨動脈の動脈瘤、動静脈瘻および閉塞性病変に対して血管内にバイパスグラフトを留置することにより、開胸あるいは開腹操作をすることなく治療が可能となる。すでに本邦第 1 例目となる症例を含めて腸骨動脈閉塞性症および腹部大動脈瘤に対して 7 例のステントグラフト術を施行した。全例において血行の再建もしくは瘤の空置に成功し、またほとんどの症例において術翌日からの経口摂取の開始が可能であった。術後平均入院日数も 5 日と従来法に比して短く、その minimally invasiveness は明らかであった。

研究業績

I. 原著論文

1. 消化器外科に関する研究

- 1) Takao Y, Noguera JJ, Wexner DS. Should ileoanal pouch surgery be denied to patients with low resting pressures. *Am Surg* 1997; 63: 726-31.
- 2) Misawa T, Ciang MH, Pandit L, Gordon EM, Anderson WF, Parekh D. Development of systemic immunological response against hepatic metastasis during gene therapy for peritoneal carcinomatosis with retroviral HS-tk and ganciclovir. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 527-33.
- 3) Shibata H, Toyama K, Shioya H, Ito M, Hirota T. Rapid colorectal adenoma formation initiated by conditional targeting of the APC gene. *Science*

- 1997; 278: 120-3.
- 4) 村井隆三. 消化器疾患の低侵襲治療手技; 胃腫瘍一経胃瘻的アプローチ. *medicina* 1997; 34: 458-60.
 - 5) 吉田和彦, 村井隆三, 山崎洋次. 腹腔鏡下胃十二指腸穿孔閉鎖術. *外科* 1997; 59: 1517-24.
 - 6) 三森教雄, 村井隆三, 西村 真, 羽田丈紀, 楠山 明, 織田 豊 ほか. 腹腔鏡下胃楔状切除. *外科治療* 1997; 77: 491-6.
 - 7) 三澤健之, 山崎洋次, Anderson WF, Parekh D. 消化器癌に対する自殺遺伝子療法によって誘導される肝内抗腫瘍免疫能に関する研究. *外科治療* 1997; 77: 624-5.
 - 8) 三澤健之, 山崎洋次, Anderson WF, Parekh D. 自殺遺伝子療法とワクチン効果に関する研究. *日外会誌* 1997; 98: 895.
 - 9) 尹 大明. 大腸癌におけるリンパ節転移様式: 経過予測因子としての意義. *日本大腸肛門病会誌* 1997; 50: 331-8.
 - 10) 大塚正彦, 穴澤貞夫, 新藤勝久, 安富正幸, 大村裕子, 沼田 悟 ほか. 皮膚保護剤ならびに粘着性装具使用者におけるストーマ周囲皮膚の組織学的検討. *日本大腸肛門病会誌* 1997; 50: 423-8.
 - 11) 吉田和彦, 山崎洋次, 石田祐一, 大塚正彦, 齊藤祐二, 工藤哲也. 腹腔鏡下Morgagni孔ヘルニア修復術の経験. *日鏡外会誌* 1997; 2: 391-5.
2. 甲状腺・乳腺外科に関する研究
 - 1) Fukunaga S, Shinozaki N, Miyazawa Y, Ushigome S. Columnar cell carcinoma of the thyroid. *Pathol Int* 1997; 47: 489-92.
 - 2) 内田 賢, 井上裕子, 中野聡子, 山下晃徳, 吉田和美, 武山 浩ほか. 家族性乳癌における重複癌の検討. *日外科系連会誌* 1997; 22: 391-5.
 - 3) 武山 浩, 内田 賢, 篠崎 登, 吉田和彦, 山下晃徳, 吉田和美 ほか. Laminin, nm-23, Factor VIII によるn0乳癌予後因子の検討. *乳癌の臨* 1997; 12: 352-5.
 - 4) 中野聡子, 内田 賢, 山下晃徳, 武山 浩, 篠崎 登, 山崎洋次. 乳癌のExtensive Intraductal Component (EIC) におけるホルモン感受性と増殖態度. *乳癌の臨* 1997; 12: 513-7.
 3. 呼吸器外科に関する研究
 - 1) 高木正道, 秋葉直志, 川野 勲, 山崎洋次. 胸腔鏡手術が肺の再膨張に有用であった癌性胸膜炎の1例. *日胸外会誌* 1998; 46: 185-9.
 - 2) 高木正道, 秋葉直志, 山崎洋次, 蜂谷公敏, 増田勝紀, 河上牧夫. 高周波スネアとNd-YAG Laserの併用で切除し得た気管支脂肪腫の1例. *気管支学* 1997; 20: 66-69.
 4. 小児外科に関する研究
 - 1) Yuno S, Yamazaki Y, Yoshida T. An extremely rare variant of congenital jejunoileocolic atresia. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1499-501.
 - 2) 山崎洋次, 吉田和彦, 金井正樹. 脾疾患に対する腹腔鏡下手術. *日鏡外会誌* 1997; 2: 336-40.
 - 3) 山崎洋次, 水野良児, 吉田二教, 塩谷尚志. 胆道拡張症の手術. *外科治療* 1997; 76: 883-6.
 - 5) 吉田和彦, 黒部 仁, 金井正樹, 吉澤穰治, 原 章彦, 吉田二教 ほか. Coagulating shears (ハーモニックスカルペル) とlinear staplerを用いた腹腔鏡下脾摘除術. *日小外会誌* 1997; 33: 1094-8.
 - 6) 吉澤穰治, 水野良児, 祐野彰治, 吉田二教, 原 章彦, 金井正樹 ほか. 小児術後腸重積症一臨床的特徴と超音波検査の有用性一. *日腹部救急医会誌* 1997; 17: 515-9.
 - 7) 吉田和彦, 黒部 仁, 金井正樹, 吉澤穰治, 原 章彦, 吉田二教 ほか. 最新手術器具を応用した腹腔鏡下脾摘. *小児外科* 1998; 30: 277-81.
 5. 血管外科に関する研究
 - 1) Ohki T, Marin ML, Veith FJ, Yuan JG, Ohki M, Soundaraja K, *et al.* Anastomotic intimal hyperplasia: A comparison between conventional and endovascular stent graft techniques. *J Surg Res* 1997; 69: 255-67.
 - 2) Ohki T, Marin ML, Veith FJ. Use of endovascular grafts to treat nonaneurysmal arterial disease. *Ann Vasc Surg* 1997; 11: 200-5.
 - 3) Ohki T, Marin ML, Lyon RT, Veith FJ, Sanchez LA, Suggs WD, *et al.* Development of a human model for ex vivo carotid angioplasty and stenting. *J Endovasc Surg* 1997; 4: 311-2.

II. 総 説

- 1) 吉田和美, 山崎洋次, 岩城隆昌. 動物実験の倫理一実験動物保護の各国の現況一. *外科治療* 1997; 76: 423-6.
- 2) 山崎洋次, 水野良児, 黒部 仁. 先天性胆道閉鎖症. *小児内科* 1997; 29: 206-9.
- 3) 穴澤貞夫. ドレッシング創傷管理の新たな展開; エディトリアル. *臨外* 1997; 52: 287-9.
- 4) 高尾良彦, 三浦英一朗, 穴澤貞夫, 山崎洋次. わが国におけるドレッシング材の現状. *臨外* 1997; 52: 299-304.
- 5) 山崎洋次. 乳幼児の外來外科疾患; 腸重積. *臨外* 1997; 52(増刊): 321-3.
- 6) Ohki T, Veith FJ, Sanchez LA, Parodi J. Varying strategies and devices for endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Semin Vasc Surg*

1997; 10: 26-34.

- 7) Ohki T, Veith FJ, Sanchez LA. Endovascular approaches for traumatic arterial lesions. *Semin Vasc Surg* 1997; 10: 67-75.
- 8) Ohki T, Veith FJ, Bertucci WR, Marson B, Sanchez LA. New technologies for vascular injury. *Curr Opin Crit Care* 1997; 10: 39-46.

III. 学会発表

- 1) 金井正樹, 黒部 仁, 水野良児, 祐野彰治, 吉澤穰治, 原 章彦 ほか. A/J マウス神経芽腫担瘤状態における Bacterial Translocation の研究. 第 97 回日本外科学会総会. 京都. 4 月.
- 2) 吉澤穰治, 水野良児, 吉田二教, 金井正樹, 桑島成央, 黒部 仁 ほか. マウス神経芽腫肝転移モデルにおける血管新生抑制薬 TNP-470 の転移抑制効果. 第 97 回日本外科学会総会. 京都. 4 月.
- 3) 三澤健之, 山崎洋次, Anderson WF, Parekh D. 消化器癌の自殺遺伝子治療によって誘導される抗腫瘍免疫能に関する研究. 第 97 回日本外科学会総会. 京都. 4 月.
- 4) 藤田哲二, 佐伯知行, 田辺義明, 松田 実, 山崎洋次, 青木照明. 手術侵襲時の胆道・腸管関連一門脈サイトカインと循環血分泌型 IgA を中心に. 第 97 回日本外科学会総会. 京都. 4 月.
- 5) Murai R, Ando H, Mitsumori N, Nagayama A, Kusuyama A, Wakabayashi M, *et al.* Percutaneous transgastric wall endoscopic mucosal resection for the early gastric cancer. 2nd International Gastric Cancer Congress. Munich. Apr.
- 6) 高木正道, 山崎洋次, 秋葉直志, 増淵正隆, 佐藤修二, 塩谷尚志 ほか. 当科における中葉原発肺癌の切除成績. 第 14 回日本呼吸器外科学会総会. 金沢. 5 月.
- 7) 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療過程における吸収性メッシュの効果に対する実験的研究. 第 14 回日本呼吸器外科学会総会. 金沢. 5 月.
- 8) Kanai M, Yoshida K, Kurobe M, Murai R, Mizuno R, Yoshida T, *et al.* Pediatric laparoscopic splenectomy revised. 6th International Congress for Endoscopy in Children. Makuhari. May.
- 9) Murai R, Hirohara S, Uwagawa T, Toyozumi T, Ando H, Yamazaki Y. Laparoscopic cholecystectomy for the acute cholecystitis. 4th Asia Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. Tokyo, Jun.
- 10) Takao Y, Gilliland R, Weiss EG, Noguera JJ, Wexner SD. Surgery for the obstructing sigmoidocele. 96th American Society of Colon &

Rectal Surgery. Philadelphia. Jun.

- 11) Ohki T, Marin ML, Lyon RT, Veith FJ, Sanchez LA, Suggs WD, *et al.* Human ex vivo carotid artery stenting: Correlation of lesion characteristics with embolic potential. 51st Annual Meeting, Society for Vascular Surgery. Boston. Jun.
- 12) 畝村泰樹, 田中知行, 田辺義明, 橋本雄幸, 小林 進, 山崎洋次 ほか. 単発例の肉眼型と治療成績からみた大腸癌肝転移巣の進展様式. 第 50 回日本消化器外科学会総会. 横浜. 7 月.
- 13) 田辺義明, 畝村泰樹, 橋本雄幸, 藤田哲二, 小林 進, 山崎洋次 ほか. 胆膵疾患における MR cholangiopancreatography の有用性—DIC, ERCP などとの比較—. 第 50 回日本消化器外科学会総会. 横浜. 7 月.
- 14) 秋葉直志, 山崎洋次, 佐藤修二, 栗原英明, 塩谷尚志, 尾高 真 ほか. 骨性胸壁切除後に再建は必要か. 第 50 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10 月.
- 15) 秋葉直志, 山崎洋次, 佐藤修二, 栗原英明, 塩谷尚志, 尾高 真 ほか. 縦隔嚢腫に対して手術適応はあるか—特に胸腔鏡下手術についての考察—. 第 50 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10 月.
- 16) Yoshida K, Yamazaki Y, Yuno S, Yoshida K, Odaka M, Kurosaki T. Stapled laparoscopic splenectomy with Harmonic scalpel. 83rd Clinical Congress, American College of Surgeons. Chicago. Oct.
- 17) Takeyama H, Hosoya T, Shinozaki N, Watanabe M, Shioya H, Yamazaki Y. The broad expression of fibronectin in thyroid carcinoma detected by a novel monoclonal antibody (MAB) JT-95. 83rd Clinical Congress, American College of Surgeons. Chicago. Oct.
- 18) Ohki T, Marin ML, Lyon RT, Veith FJ. Stenting of human carotid bifurcation stenosis: Which stent to use and which lesions are best treated. 83rd Clinical Congress, American College of Surgeons. Chicago. Oct.
- 19) 吉田和彦, 吉澤穰治, 水野良児, 村井隆三, 黒部 仁, 金井正樹 ほか. 幼児の胃食道逆流症に対する腹腔鏡下 Nissen fundoplication. 第 51 回日本消化器外科学会総会. 東京. 2 月.
- 20) 藤岡秀一, 吉田和彦, 又井一雄, 池内健二, 青木照明, 山崎洋次. 消化器癌における血清 VEGF 測定の意義—手術侵襲および血管新生との関連—. 第 51 回日本消化器外科学会総会. 東京. 2 月.

IV. 著 書

- 1) 吉田和彦, Chiang MC, 原岡笹子編. 国際医学会発表テクニック Presentation Techniques for the Inter-

national Medical Conference. 東京：メジカルビュー；1997.

- 2) 山崎洋次, 水野良児, 吉田二教, 黒部 仁. 消化管系 (2) ヒルシュスプルング病と類縁疾患. 石川眞里子, 溝上祐子編. 小児ストーマ・ケア. 東京：へるす出版；1997. p. 53-8.
- 3) 内田 賢. 乳癌検診における乳腺症の意義. 坂元吾偉編. 乳腺症の臨床. 東京：篠原出版, 1997. p. 103-6.
- 4) 村井隆三. 経皮経胃壁内視鏡下粘膜切除術 (PTEMR). 幕内博康編. 食道・胃の内視鏡的粘膜切除術—その限界に挑む—. 東京, 日本メディカルセンター；1997. p. 165-70.
- 5) Ohki T, Marin ML, Sanchez LA, Veith FJ. Endovascular stented grafts for the treatment of bilateral aortoiliac occlusive disease: An alternative to axillofemoral bypass for limb-threatening aorto-bi-femoral disease. Veith FJ編. Current critical problems in vascular surgery. St. Louis. Quality Medical Publishing；1997. p. 96-105.

V. その他

- 1) 山崎洋次. 胎児外科の現在と将来: The Fetus as a Surgical Patient. 日外科系連会誌 1997；22: 695.
- 2) 山崎洋次. 小児の外科的胆道疾患. 日本医事新報ジュニア版 1997；367: 9-14.

外科学講座第2

- | | |
|-----------|---|
| 教授：青木 照明 | 胃疾患（良，悪性）の外科治療法，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 | 食道癌の外科的治療，消化管の運動生理 |
| 講師：柏木 秀幸 | 胃酸関連疾患の病態と治療，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. 研究体制の改革

当講座では外科診療部の統合，学会における新し

い研究分野の出現、昨今の十分な研究費確保の難しさなどから研究体制の抜本的改革の必要性を認識し、時間的、経済的に合理性に富んだ新しいシステムで研究を行うこととした。改革の大きな柱はプロジェクト制の導入と運営面での強化である。前者は重要な研究テーマに対し、全講座的に対応できるようにプロジェクトを作成し、いろいろな分野の専門家によるチームで研究にあたり、時間的、経済的浪費を最小限に抑えるものである。このため、従来の総論的および臓器別の研究班が混在したグループ制を改め、過去の講座における研究の歴史、業績と学会の趨勢を参考とし、5つの基礎、総論研究グループ（癌病理、癌生化学、遺伝子、消化器生理、周期代謝）を置き、臓器別の臨床グループとともに提携しながらプロジェクトを推進することとした。学位取得までは主に基礎グループによって研究し、その後臨床修練にあわせて臓器の専門性を持つことによって、外科医として基礎分野と臨床（臓器）で1つずつ専門をもち、以後の研究活動の基盤とすることを目標とする。もう一つの柱として運営面では、研究に関係するいくつかの仕事を分担し、情報の公開や研究のバックアップを積極的に行う。担当は学会、論文、科研費、留学、予算、学位、コンピューター室管理に分け、それぞれに研究活動が円滑に行えるよう支援する。

II. 基礎、総論的研究

1. 癌病理グループ

癌研究を病理学的側面からアプローチするもので、多発胃癌と背景胃粘膜との検討や胃癌肝転移症例の検討、多臓器浸潤大腸癌の検討、下部直腸癌に対する至適側方リンパ節郭清について病理学的検討を行っている。また血管新生因子について大腸癌、肝癌で検討を行っている。

2. 癌生化学グループ

癌研究を生化学的側面からアプローチするもので、抗ガン剤の薬剤耐性に関する研究やユビキチンの発癌過程における意義について検討している。

3. 遺伝子グループ

外科領域における遺伝子診断、治療に関する研究を担当し、診断では胃癌発癌の分子生物学的検討を腸上皮化生を中心に検討し、また肝癌培養細胞における細胞特性の分析を行っている。治療ではラットの遺伝子操作不死化肝細胞を確立し、その肝不全への移植に関する研究、人工肝臓への応用の検討を行っている。また、遺伝子治療における delivery 法、とくに肝臓にターゲットをしぼりアデノウイルスにて

検討している。さらに、原発性肝癌の治療を自殺遺伝子システムを利用し検討している。

4. 消化管生理グループ

消化管のホルモン、酸分泌、運動機能、臓器相関などとともに痔生理や門脈圧亢進症の病態解明を行う。前者では長期減酸治療の胃粘膜への影響、ヘリコバクターピロリ菌と胃内分泌細胞動態、逆流性食道炎とサイトカインについて実験的検討を進めるとともに、術後障害の解明に向けて、胃全摘後回結腸間置再建後や胃癌拡大郭清後の消化管運動の解析を行っている。後者では小腸移植後拒絶反応に関する研究や特発性細菌性腹膜炎の成立機序解明をラットを使用し検討している。

5. 周術期代謝グループ

外科代謝栄養分野をはじめ術後障害や外科領域における緩和医療を扱っている。具体的には高齢者における周術期栄養管理に関する研究を一部臨床的検討とともに実験的検討を加え、将来の栄養療法に向けて肝癌におけるプリン、グルタミン代謝の解析検討を行っている。また、胃切除後骨障害の病態解明と治療、PEG に関する適応と成績についても基礎的および臨床面で検討している。

III. 臨床的研究

1. 上部消化管

主に食道、胃良性、胃悪性分野に分かれる。食道では進行食道癌にに対する術前放射線化学療法の効果判定を癌遺伝子と成績の比較から検討している。さらに、食道切除前後の嚥下機能の評価を行っている。胃良性では GERD 症例や穿孔性十二指腸潰瘍症例の病態解明や PPI 長期投与例の胃内分泌細胞動態と遺伝的多型性について検討している。胃悪性分野では進行胃癌に対する化学療法の評価とともに縮小手術の有用性の検討、胃切除後再建術式の機能評価、比較を運動面をはじめ多角的に検討している。その他として臨床的消化管運動機能測定法の確立をめざし、アイソトープおよび X 線不透過マーカーを使用し検討している。

2. 下部消化管

癌病理グループと提携し、各種病理学的検討を行うとともに、大腸の motility の測定解析をもとに術式の選択に反映させている。

3. 肝胆膵

肝の代謝、予備力の指標として Redox 理論を導入し、その有用性の検討を行っている。また、新しい肝切除器材としてハーモニックスカルペルの有用性を検討し、とくに胆管への影響について検索してい

る。胆道では切除不能胆管癌の集学的治療の成績を検討し、その中でメタリックステントの適応やQOL向上に向けての留置方法の改良を検討している。膵では幽門輪温存膵頭十二指腸切除における内分泌機能評価と胃排出能の検索を行っており、さらに膵癌症例の末梢血液中の癌細胞の検出を分子生物学的手法にて検討している。

4. 胸部

創傷治療の観点より肺、肝切除面よりの体液防止を目的としたフィブリン糊と線維性コラーゲンの併用療法を臨床的、実験的にやっている。

5. 乳腺、内分泌

臨床検体を用いて、抗エストロゲン剤によるDNAアダクトのPCRによる効率的検査法や容存酸素濃度を利用した癌細胞に対する薬剤感受性装置の開発に取り組み、また一期的乳房再建術の評価を行っている。

研究業績

I. 原著論文

1. 基礎的研究に関するもの

- 1) Nakamura J, Okamoto T, Schumacher IK (Univ of Nebraska), Tabei I, Chowdhury N (Eine-Stein Univ), J Chowdhury (Eine-Stein Univ), *et al.* Treatment of surgically induced acute liver failure by transplantation of conditionally immortalized hepatocytes. *Transplantation* 1997; 63: 1541-7.
- 2) Omura N, Kashiwagi H, Aoki T, Omuka K, Fukuchi Y. Effects of enprostil on gastric endocrine secretin during chronic administration of lansoprazole. *J Gastroenterol* 1997; 32: 740-6.
- 3) Takahashi N, Asakura T, Ohkawa K. Pharmacokinetics analysis of proteinconjugated doxorubicin (DxR) and its degraded adducts in DxR-sensitive and resistant rat hepatoma cells. *Anti-cancer Drugs* 1997; 687-96.
- 4) Nakata K, Hanyu N, Aoki T. Dysmotility after small bowel transplantation. *Gastrointest Funct* 1997; 15: 19-29.
- 5) Nimura H, Takayama S, Tsutsumi J, Aoki T, Fugisaki J, Ikegami M. Concomitant gastritis and tumorigenesis in intractable peptic ulcer patients receiving long-term H2-receptor antagonist therapy. *Gastrointest Funct* 1997; 15: 77-90.
- 6) 柏木秀幸, 小村伸朗, 青木照明. 十二指腸潰瘍穿孔の機序と潰瘍手術の適応. *日腹救誌* 1997; 17: 941-7.
- 7) 岡本友好, 久保宏隆, 青木照明. 術後高カロリー輸液管理における Redox 理論の栄養アセスメントとし

ての可能性. *消化と吸収* 1997; 20: 140-2.

- 8) 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*, 30(1): 20-8, 1997
- 9) 大平洋一, 羽生信義, 青木照明, 橋本慶博, 飯倉甚正, 福田信一郎. 胃全摘術後の胆嚢収縮機能に関する実験的研究. *J Smooth Muscle Res* 1997; 1: 27-38.
- 10) 橋本慶博. 胃全摘術 Roux-en-Y 再建後の再建小腸運動と消化管ホルモン分泌動態に関する実験的研究. *J Smooth Muscle Res* 1997; 1: 13-25.
- 11) 金田利明. DBA 誘発肝癌ラットに対する 6-diazo-L-norleucine の投与効果に関する検討. *外科と代謝栄養* 1997; 31: 239-46.
- 12) 羽生信義. 5-HT レセプタガスとログラム. *GI Res* 1997; 15: 164-7.
- 13) 鈴木 裕, 青木照明. 新しい栄養ルート経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG). *Clinicia* 1997; 44: 81-3.
- 14) 久保宏隆, 鈴木 裕, 富田春郎. 経腸栄養剤の投与方法と問題点. *臨床栄養* 1997; 91: 29-34.
- 15) 陳 鋼, 柏木秀幸, 小村伸朗, 守屋祐介, 萩原栄一郎, 渡辺正光 ほか. 長期減酸後の胃内分泌細胞の動態的変動に関する実験的検討. *Therapeutic Research* 1997; 18: 13-7.
- 16) 石井雄二, 稲垣芳則, 柳澤 暁, 小川竜之介, 椎野豊, 青木照明. 肝癌における血管新生の意義—ラット実験肝癌を用いての臨床応用を考慮した検討—. *消化器癌の発生と進展* 1997; 9: 455-8.
- 17) 二村浩史, 高山澄夫, 緒方直人, 関根千秋, 堤 純, 樫村弘隆 ほか. 胃癌発生 H2-ブロッカー長期投与難治性消化性潰瘍例からみた背景胃粘膜の前癌病変としての意義. *消化器癌の発生と進展* 1997; 9: 251-2.
- 18) 中田浩二, 羽生信義, 青木照明. 腹部外科手術後早期の上部消化管運動障害に対する合成モチリンおよびオクレオチドの改善効果について. *消化管ホルモン* 1997; 15: 91-5.
- 19) 西川勝則, 羽生信義, 中田浩二, 宮川 朗, 梁井真一郎, 向井英晴 ほか. 合成モチリン投与による強収縮様収縮発言における消化管各部位別の発現機序の違いについて. *消化管ホルモン* 1997; 15: 96-100.
- 20) 陳 鋼, 柏木秀幸, 小村伸朗, 守屋祐介, 萩原栄一郎, 青木照明. 長期酸分泌抑制後の D 細胞数およびその機能の変化に関する実験的検討. *消化管ホルモン* 1997; 15: 13-5.
- 21) 萩原栄一郎, 柏木秀幸, 守屋祐介, 陳 鋼, 小村伸朗, 青木照明. 胃粘膜ガストリン細胞数に及ぼす H. Pylori 感染の影響に関する実験的・臨床的検討. *実験潰瘍* 1997; 24: 276-9.
- 22) 陳 鋼, 柏木秀幸, 萩原栄一郎, 守屋祐介, 小村伸朗, 青木照明. 長期酸分泌抑制後のストレス胃粘膜

障害に対する NO 阻害剤の影響に関する実験的検討。実験潰瘍 1997; 24: 217-20.

- 23) 中田浩二, 羽生信義, 古川良幸, 向井英晴, 西川勝則, 梁井真一郎 ほか. 開腹手術後の消化管運動障害とその回復過程について. Therapeutic Research 1997; 18: 5-9.
2. 臨床的研究に関するもの
- 24) Kashiwagi M, Friess H, Uhl W, Graber H, Duarte R, Zimmermann A, *et al.* Phospholipase A2 Isoforms Are altered in Chronic Pancreatitis. Ann Surg 1998; 227: 220-8.
- 25) 河原秀次朗, 平井勝也, 青木照明. Latero-Vesical Approach を用いた直腸癌に対する側方リンパ節郭清. 日本大腸肛門病学会誌 1998; 51: 411-2.
- 26) 河原秀次朗, 平井勝也, 青木照明, 佐藤慶一, 小野雅史, 鈴木俊雅. 直腸癌に対する double stapling technique 吻合部の再発と術中直腸内洗浄の意義に関する検討. 日消外会誌 1998; 31: 56-60.
- 27) 河原秀次朗, 平井勝也, 青木照明, 高山澄夫, 森豊. ^{99m}Tc-HSA-D 腹腔内投与による縦隔リンパシンチグラフィの検討. 日消外会誌 1998; 31: 849-54.
- 28) 柏木秀幸, 小村伸朗, 青木照明. 十二指腸潰瘍穿孔の機序と潰瘍手術の適応. 日腹部救急医学会誌 1997; 17; 941-7.
- 29) 柏木秀幸. 腹腔鏡下選択的近位迷走神経切離術のポイント. 消化器内視鏡のコツと落とし穴(腹腔鏡下手術) 1997; 74-5.
- 30) 柏木秀幸. 腹腔鏡下横門形成術のポイント. 消化器内視鏡のコツと落とし穴(腹腔鏡下手術) 1997; 72-3.

II. 総 説

- 1) 柏木秀幸, 青木照明, 小村伸朗. 食道裂孔ヘルニア. 外科 1997; 59: 1445-53.
- 2) 小村伸朗, 青木照明, 柏木秀幸. PPI か Laparoscopic surgery か. 日外会誌 1997; 98: 953-7.
- 3) 久保宏隆, 田部井功, 青木照明. 高齢者の栄養におけるビタミンの位置づけ. Geriatric Medicine 1997; 35: 729-36.
- 4) 羽生信義. 手術後の不定愁訴. 臨床科学 7 1997; 33: 889-93.
- 5) 青木照明. 胃切除患者の糖尿病. ドクターサロン増刊号 1997; 上巻: 72-5.
- 6) 青木照明, 柏木秀幸. 吻合部潰瘍. 今月の治療 1997; 5: 36-8.
- 7) 青木照明, 古瀬 彰(東京大). 日本外科学会認定医の臨床研修・認定上の問題点. 日外会誌 1997; 98: 804.
- 8) 久保宏隆, 田畑泰博, 青木照明. 静脈栄養時の手技・管理に関連した合併症. 在宅栄養療法のポイント 1997; 3; 12-5.

- 9) 青木照明, 久保宏隆, 鈴木 裕, 堤 純. 胃切除術. 外科 1997; 59; 650-4.
- 10) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明, 陳 綱. 酸分泌抑制状態における胃内分泌動態と塩酸ピレンゼピン. 消化性潰瘍—臨床と基礎 1997; 16; 47-53.

III. 学会発表

- 1) 青木照明. 日本外科学会認定医の臨床研修・認定上の問題点. 第 97 回日本外科学会総会. 京都. 4 月.
- 2) 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. 直腸癌術後吻合部再発に対する術中直腸内洗浄の有用性について. 第 97 回日本外科学会総会. 京都. 4 月.
- 3) 岡本友好, 横田徳靖, 中里雄一, 稲垣芳則, 久保宏隆, 青木照明. 多臓器障害を伴う重症病態における高カロリー輸液管理での Redox 理論の導入. 第 97 回日本外科学会総会. 京都. 4 月.
- 4) 鈴木 裕. 在宅医療と外科—外科医は何かできるのか 何をすべきか—. 第 97 回日本外科学会総会. 京都. 4 月.
- 5) 岡本友好, 青木照明. 術後高カロリー輸液管理における Redox 理論の栄養アセスメントとしての可能性. 第 83 回日本消化器病学会総会. 名古屋. 4 月.
- 6) 萩原栄一郎, 柏木秀幸, 渡辺正光, 石橋由朗, 木村恵三, 鈴木 裕 ほか. Helicobacter pylori 感染の十二指腸潰瘍の胃酸分泌および胃内分泌細胞への影響. 第 29 回胃分泌研究会. 名古屋. 4 月.
- 7) 二村浩史, 青木照明. 残胃環境の違いに基づく胃疾患の治療方針について. 第 53 回日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋. 4 月.
- 8) 岡本友好, 稲垣芳則, 青木照明, I.J. Fox, 中村純太, 田部井功. 肝不全治療におけるクローム化培養肝細胞移植の allogenic model に対する効果. 第 33 回日本肝臓学会総会. 名古屋. 4 月.
- 9) 久保宏隆, 福光延吉, 内藤 賢, 篠崎 登, 金田利明, 永田 徹 ほか. ^{99m}Tc-MIBI SPECT による乳癌ならびに転移リンパ節の検出能と 3D SPECT による乳癌診断の可能性について. 第 5 回日本乳癌学会総会. 東京. 7 月.
- 10) 小村伸朗, 柏木秀幸, 羽生信義, 古川良幸, 青木照明. 逆流性食道炎に対する手術適応と手術術式. 第 50 回日本消化器外科学会総会. 横浜. 7 月.
- 11) 中田浩二, 向井英晴, 羽生信義, 志賀由章, 森田茂生, 橋本慶博 ほか. 胃全摘術後の回結腸間置法再建 (ICI 再建) における挙上結腸の運動機能について. 第 39 回日本平滑筋学会総会. 大阪. 7 月.
- 12) 梶本徹也, 古川良幸, 羽生信義, 中田浩二, 橋本慶博, 向井英晴 ほか. Electrogastrography は胃の運動を反映するのか? 第 39 回日本平滑筋学会総会. 大

- 阪, 7月.
- 13) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. 逆流性食道炎症例の胃内 pH 環境からみた酸分泌抑制薬の投与時期に関する検討. 第 39 回日本消化器病学会大会. 福岡. 10月.
 - 14) 鈴木 裕. 胃手術後骨代謝障害. 第 27 回胃外科第 10 回胃術後障害合同研究会. 仙台. 10月.
 - 15) 柏木秀幸, 小村伸朗, 渡辺正光, 石橋由朗, 鈴木 裕, 柳澤 暁 ほか. 上部消化管良性疾患に対する腹腔鏡下手術の pitfall. 第 59 回日本臨床外科医学会総会. 大阪. 11月.
 - 16) 中里雄一, 羽生信義, 成瀬 勝, 大平洋一, 鳥海弥寿雄, 恩田啓二 ほか. 鏡視下手術における総胆管結石切石の pitfall. 第 59 回日本臨床外科医学会総会. 大阪. 11月.
 - 17) 久保宏隆, 田部井功, 田畑泰博, 青木照明. 高齢者消化器手術における術後栄養管理の実際 (高齢者胃癌症例を中心に 9). 第 19 回日本臨床栄養学会総会. 札幌. 11月.
 - 18) Ishii Y, Inagaki Y, Ogawa R, Aoki T. The significance of suppressed neovascularization on experimental hepatocarcinogenesis and hepatocellular carcinoma. The American Association for the Study of Liver Diseases. Chicago. Nov.
 - 19) 柏木秀幸, 小村伸朗, 青木照明, 森永泰良 (森永胃腸科外科). 逆流性食道炎食道アカラシアの鏡視下手術における腹腔鏡下アプローチの意義. 第 10 回日本内視鏡外科学会総会. 福岡. 12月.
 - 20) 柏木秀幸, 小村伸朗, 金 哲宇, 森永泰良 (森永胃腸科外科), 青木照明. (ビデオシンポジウム) 逆流性食道炎に対する腹腔鏡下逆流防止手術とその評価. 第 51 回日本消化器外科学会総会. 東京. 2月.
- 症候群に併発した逆流性食道炎に対して腹腔鏡下噴門形成術が著効した 1 例. 日消外会誌 1997; 30: 1985-9.
- 2) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明, 羽生信義, 柏木秀幸, 小村伸朗. 逆流性食道炎による難治性食道狭窄に使用した人工食道の経験. 外科 1997; 59: 1367-70.
 - 3) 岡本友好, 二川康郎, 稲垣芳則, 青木照明, 大橋十也. 組み替えアデノウイルスによる肝細胞への遺伝子導入における投与方法に関する基礎的研究. 日外会誌 1997; 98: 656.
 - 4) 大谷昌道, 羽生信義, 鈴木 裕, 青木照.. 巨大悪性褐色細胞腫の 1 例. 日臨外医会誌 1997; 58: 1869-72.
 - 5) 樫村弘隆, 成瀬 勝, 秋田治之, 佐々木寿彦, 山本尚, 田代 直 ほか. 外傷性右横隔膜破裂の 1 例. 日腹部救急医会誌 1997; 17: 983-6.

IV. 著 書

- 1) 岡本友好, 青木照明. Interventional Radiology. 磯野可一編. 外科臨床研修. 東京: へるす出版; 1998. p. 122-31.
- 2) 青木照明, 平井勝也, 久保宏隆, 柏木秀幸, 岡本友好. 臨床外科看護総論. 青木照明編. 系統看護学講座. 東京: 医学書院; 1998. p. 3-369.
- 3) 青木照明. 虫垂炎. 高久史麿, 尾形悦郎編. 新臨床内科学. 東京: 医学書院; 1997. p. 597-8.
- 4) 柏木秀幸, 石橋由朗, 青木照明. 内視鏡的止血法の適応と限界. 消化管出血内視鏡ハンドブック. 東京: 中外医学社; 1997. p. 157-64.
- 5) 青木照明. 胃切除後症候群. 高久史麿, 尾形悦郎編. 新臨床内科学. 東京: 医学書院; 1997. p. 583-7.

V. その他

- 1) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明, 古川良幸. CREST

青戸病院外科学講座

- 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：柵山 年和 内視鏡外科，在宅医療
講師：黒田 徹 消化器外科，細胞間相互作用を含めた抗癌剤感受性試験
講師：忠岡 信彦 胃癌の外科治療と化学療法
講師：一志 公夫 消化器外科，内視鏡治療

研究概要

日々の外科臨床に立脚した研究，なかんずく診療現場に直接フィードバックできる実践的な臨床研究がわれわれの主たる目標である。

I. 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消化管切除後の数種類の pouch 形成による再建手術術式を考案した。その有用性を検討するため，胃癌手術症例を対象にして無作為比較臨床試験を開始した。アセトアミノフェン試験による胃排出能測定結果と外来での詳細な QOL スコアをエンドポイントとし pouch 形成手術の臨床上的優位性を評価中である。また器械吻合を用いた新しい幽門側胃部分切除術 (Billroth I 法) を考案し，多数例に実施した。主に手術時間と合併症発生率からその有用性を確認した。

II. 抗癌剤感受性試験

1 抗癌剤感受性試験

In vitro 抗癌剤感受性試験について臨床材料を用いた検討をおこなってきた。この結果から *in vitro* 制癌剤感受性試験は臨床的効果の良好な予測因子となりうる事が示された。さらに薬剤耐性因子のひとつである P-glycoprotein は *in vitro* 抗癌剤感受性試験，臨床効果と比較した場合予測因子のひとつとなりうる可能性が示唆された。ところで現在までおこなってきた *in vitro* 制癌剤感受性試験は，ある程度の臨床腫瘍材料が必要でこの点が検査をおこなう上での障害となっている。そこで今後は分子生物学的マーカー (P-gp, GST- π , or BB2etc) の mRNA の発現を指標とした感受性試験を PCR を利用し，少ない材料で予測が可能かどうかの検討をおこなってゆく予定である。

2. 細胞間相互作用 (特に癌細胞と間質の関係)

In vitro 実験系では線維芽細胞からの Cytokine の分泌が，腫瘍増殖に対して直接的に影響を与えることが示されている。しかし，臨床的にミクロな細胞間相互作用を検出することは困難であった。最近 *in situ* hybridization 法を用いた in RNA の検出が可能になったことから，微小細胞環境の検討が行われ，新しい知見が集積されるようになってきた。乳癌では手術時のホルモン環境がその後の予後に影響を与えることが示唆されている。そこで乳癌術前内分泌療法により，術前後の細胞間相互作用，特に腫瘍細胞と線維芽細胞の Cytokine を介した細胞間相互作用について検討をくわえ，予後との関連を検討したい。

III. 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こなってきた。現在は消化管手術だけでなく，胸部，単径部ヘルニアなどにも適応を拡大している。また，内視鏡下消化管手術におけるリンパ節郭清では，大腸癌では部位によりリンパ節 D3 郭清を施行している症例もあり，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) の有効な使用方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，全国でも有数の症例経験を得るに至った。また超音波内視鏡を活用して適応の拡大を検討中である。また定期的な TEM 研修会を開催している。

IV. 化学療法

進行・再発胃癌に対する Phase II study (CPT-11・MMC 療法，CDDP・HCFU 療法) を実施中である。切除不能局所進行胃癌に対して CDDP・CPT-11 療法によるサルベージ化学療法を試みている。また抗ヒト TS ポリクローナル抗体を用いた免疫染色により胃癌組織中の TS 発現と化学療法効果や生命予後との関係について検討した。前年度から引き続き胃癌の術後補助化学療法の多施設共同無作為比較臨床試験を主宰している。

V. 大腸癌肝転移予測に関する研究

Thymidine phosphorylase (TdrPase) は核酸合成酵素として知られるが，近年血小板由来の血管新生因子 (PD/ECGF) と同一物質であることが明らかとなり注目されている。大腸癌切除組織の抗ヒト

TdRPase 抗体 (Roche) を用いた免疫染色による検討より、肝転移症例では癌間質における TdRPase 発現が有意に多いことが確認された。これより TdRPase が大腸癌における血行性転移、特に肝転移の予測因子となることが示唆された。

さらに CEA 染色も追加検討し、有用な肝転移予測法を模索している。

VI. 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づけている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 忠岡信彦, 中村靖幸, 吉永和史, 猪又雄一, 棚山年和, 高橋宣胖. 自動吻合器を用いた幽門側胃切除例 (Billroth I 法) における工夫. 臨床外科 1997; 6: 765-9.
- 2) 高橋宣胖, 棚山年和, 一志公夫, 高村誠二, 長谷川拓男. TEM の本邦における現状と問題点. Pharma Medica 1997; 15: 21-5.
- 3) 棚山年和, 中村靖幸, 高村誠二, 高橋宣胖, 飯倉基正*, 加瀬晴美* (*飯倉医院). 過去 12 年間における経皮内視鏡的胃瘻造設術と在宅管理について. 癌と化学療法 1997; 12: 491-8.
- 4) 高村誠二, 棚山年和, 中村靖幸, 高橋宣胖, 服部みち子* (*ケアマーク(株)). 末期癌患者の在宅栄養管理～在宅でどこまでできるか～. 癌と化学療法 1997; 12: 583-8.
- 5) Stiegmann GV, Isshi K. Elastic band ligation for bleeding esophagogastric varices. Hepatogastroenterology 1997; 44: 620-4.
- 6) 忠岡信彦, 高橋宣胖. 塩酸イリノテカン (CPT-11) の下痢に対する TJ-114 の効果. 下痢と漢方. 1997; 25-34.

II. 学会発表

- 1) 高村誠二, 棚山年和, 中村靖幸, 高橋宣胖, 服部みち子. 末期癌患者の在宅栄養管理～在宅でどこまでできるか～. 第 8 回在宅医療研究会学術集会. 大阪. 6 月.
- 2) 棚山年和, 高村誠二, 中村靖幸, 高橋宣胖, 飯倉基正. 過去 12 年間における PEG と在宅管理の反省. 第 8 回在宅医療研究会学術集会. 大阪. 6 月.
- 3) 忠岡信彦, 山田哲也, 山本真司, 水谷 央, 中村靖幸, 高橋宣胖 ほか. 胃悪性リンパ腫における新たな肉

眼形態分類 (ST type 分類) の臨床的意義. 第 69 回胃癌研究会. 東京. 6 月.

- 4) 黒田 徹, 水谷 央, 柏木 明, 一志公夫, 猪又雄一, 高橋宣胖 ほか. 当院における再発乳癌の検討. 第 5 回日本乳癌学会総会. 東京. 7 月.
- 5) 水谷 央, 黒田 徹, 猪又雄一, 山田哲也, 吉永和史, 高橋宣胖. 乳房温存例におけるエストロゲンレセプターと bcl-2 の免疫組織学的検討. 第 5 回日本乳癌学会総会. 東京. 7 月.
- 6) 忠岡信彦, 中村靖幸, 山本真司, 高村誠二, 棚山年和, 高橋宣胖 ほか. 胃癌における Neoadjuvant Chemotherapy の検討. 第 50 回日本消化器外科学会. 横浜. 7 月.
- 7) 高村誠二, 棚山年和, 渡辺一裕, 中村靖幸, 山本真司, 高橋宣胖 ほか. 大腸癌肝転移例の危険因子としての病理組織学特徴と CEA 染色の意義. 第 47 回大腸癌研究会. 東京. 7 月.
- 8) 横山正人, 猪又雄一, 高村誠二, 棚山年和, 高橋宣胖. 初回手術より 5 年以上の無病期の後に肝転移をきたした大腸癌の 2 例. 第 246 回日本消化器病学会. 東京. 9 月.
- 9) 棚山年和, 忠岡信彦, 中村靖幸, 高橋宣胖. 切除不能大腸癌転移再発例における塩酸イリノテカン+MMC 併用化学療法の試み. 第 35 回日本癌治療学会. 京都. 10 月.
- 10) 忠岡信彦, 中村靖幸, 猪又雄一, 高村誠二, 棚山年和, 高橋宣胖. 胃癌症例における塩酸イリノテカン (CPT-11) 併用化学療法の評価. 第 35 回日本癌治療学会総会. 京都. 10 月.
- 11) 棚山年和, 高村誠二, 一志公夫, 山田哲也, 高橋宣胖. 直腸肛門外科におけるハーモニックスカルペルの使用法. 第 52 回日本大腸肛門病学会総会. 浜松. 10 月.
- 12) 長谷川拓男, 黒田 徹, 大西健夫, 水谷 央, 山田哲也, 高橋宣胖 ほか. 痔瘻に続発した壊死性筋膜炎の一例. 第 59 回日本臨床外科医学会総会. 大阪. 11 月.
- 13) 山本真司, 黒田 徹, 大西健夫, 水谷 央, 山田哲也, 高橋宣胖. 良性胆道狭窄に対する Expandable Metallicstent による胆道内瘻術後長期観察例の 2 例. 第 59 回日本臨床外科医学会総会. 大阪. 11 月.
- 14) 忠岡信彦. 進行・再発胃癌に対する CPT-11 併用療法. 第 59 回日本臨床外科医学会総会ランチョンセミナー. 大阪. 11 月.
- 15) 渡辺一裕, 高橋宣胖, 黒田 徹, 棚山年和, 忠岡信彦, 一志公夫 ほか. 当科におけるソケイヘルニア手術とその治療成績について. 第 79 回成医会青戸支部例会. 東京. 11 月.
- 16) 高村誠二, 棚山年和, 渡辺一裕, 中村靖幸, 高橋宣胖 ほか. 直腸病変に対する TEM の経験と反省点. 第 10 回日本内視鏡外科学会総会. 福岡. 12 月.

- 17) 棚山年和, 高村誠二, 忠岡信彦, 中村靖幸, 高橋宣
 胖. 胃癌・大腸癌の内視鏡下手術とリンパ節郭清. 第
 10 回日本内視鏡外科学会総会. 福岡. 12 月.
- 18) 柏木 明, 黒田 徹, 玄 智庸, 一志公夫, 高橋宣
 胖. 乳癌における P-glycoprotein 発現の耐性予測因
 子としての意義. 第 31 回制癌剤適応研究会. 広島. 1
 月.
- 19) 忠岡信彦, 中村靖幸, 山本真司, 棚山年和, 高橋宣
 胖. 自動吻合器を用いた幽門側胃切除術 (Billroth I
 法)一われわれの術式: トルネード法について一. 第 6
 回クリニカルビデオフォーラム. 東京. 2 月.
- 20) 忠岡信彦, 中村靖幸, 吉永和史, 猪又雄一, 高橋宣
 胖. 胃癌リンパ節郭清手術におけるハーモニックスカ
 ルペルの応用. 第 51 回日本消化器外科学会. 東京. 2
 月.

IV. 著 書

- 1) Nakamura Y, Tadaoka N, Inomata Y, Yo-
 shinaga K, Sakuyama T, Takahashi N. New tech-
 niques of gastroduodenal anastomosis using circ-
 ular stapler in Billroth I gastrectomy. In: Siewert
 JR, ed. Progress in gastric cancer research. Bolo-
 gna: Monduzzi Editore-Bologna; 1997. p. 891-4.
- 2) Tadaoka N, Inomata Y, Nakamura Y, Sa-
 kuyama T, Takahashi N, *et al.* The efficacy of
 irinotecan (CPT-11) and mitomycin C (MMC) as
 second line chemotherapy: preliminary report of a
 phase II trial in gastric cancer. In: Siewert JR, ed.
 Progress in gastric cancer research. Bologna:
 Monduzzi Editore-Bologna; 1997. p. 1571-3.

V. その他

- 1) 忠岡信彦, 高橋宣胖, 猪又雄一, 吉永和史, 井上一
 成, 水谷 央 ほか. Carmofur Cisplatin の併用化学
 療法が奏効した再発胃癌の 1 例. 癌と化学療法 1997;
 4: 729-31.

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: 蔡詩 岳	手の外科, リウマチ学
講師: 丸毛 啓史	膝関節外科, 骨・軟骨の生 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
講師: 大谷 卓也	股関節外科, 人工関節

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) の組織修復機能につき, ヒト ACL, MCL より分離した細胞を用いて検討している。これまでに, 我々は, ACL 細胞の細胞増殖能, 基質合成能は, とともに MCL 細胞より低いことを見いだしてきた。さらに, 組織修復の際に産生される成長因子に対するこれらの細胞の反応性について検討したところ, ACL 細胞は, MCL 細胞に比較してその反応性も低いことが判明した。こうした事実は, ヒト ACL 損傷の一次修復や靭帯修復を促進する治療法を開発する上で有用な知見である。

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 遺伝子が発現した場合, 軟骨基質の主要構成成分であるプロテオグリカンならびにコラーゲンの代謝が抑制されることを見いだしてきた。さらに, *in situ* hybridization 法による検討から, RA 患者の関節軟骨には本遺伝子が発現していることが判明した。また, これまでに, 我々は, ヒト RA 患者では, 発症初期より関節軟骨の II 型コラーゲンに特異的な抗体が出現することを見いだしている。RA における関節軟骨の初期破壊を観察するモデルとして, 関節炎を自然発症する MRL/Mp-lpr/lpr (MRL/l) マウスを用いて検討した結果, 本マウスでも関節炎の発症初期よりヒト RA と同様な免疫現象が観察された。これらの知見は, RA の軟骨破壊発症のメカ

ニズムを解明していく上で有用なものである。

3. 骨代謝に関する研究

我々の教室では、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。本法を用いて、ヒトの荷重骨と非荷重骨の生化学的性質の経年変化を検討した。ヒトの荷重骨および非荷重骨のコラーゲンは、加齢に伴い質的、量的に大きく変化することにより、骨の力学的強度の経年変化に強く関与していることが示唆された。また、ヒト骨粗鬆症の病態モデルとして卵巣摘出 (OVX) ラットを用い、各種骨粗鬆症治療薬の効果について検討した。ビタミン D および K は、OVX ラットにおける骨代謝回転の亢進を抑制するばかりでなく、骨コラーゲン架橋結合の形成にも影響を及ぼし、骨密度およびその力学的特性にも影響を及ぼすことが示唆された。

4. 骨格筋の廃用性筋萎縮に関する研究

家兎の後肢にギプス固定を行って作製した廃用性筋萎縮の病態を検討した結果、骨格筋の萎縮に際しては、収縮蛋白質の合成低下のみならず、筋線維間の結合組織の含有量は増加し、幼弱なコラーゲン線維の合成は促進されることが判明した。

5. 遺伝子治療を目的とした軟骨細胞の分化・誘導に関する研究

ヒト関節軟骨の変性および破壊に対する遺伝子治療の開発を目的とした基礎研究を行っている。第一に、ヒト胎児軟骨細胞を cAMP により分化させ機能を保持した状態で培養することに成功し、さらにこの分化状態にある軟骨細胞に特異的に発現している数種類の未知の遺伝子の存在を明らかにした。第二に、軟骨細胞をはじめとする多くの細胞の分化・増殖・遊走などを抑制するとされるヒアルロン酸 (HA) の細胞制御機能を明らかにするため、HA 合成酵素の cDNA クローニングを行い、その活性部位の解析を行った。

6. 骨・軟部腫瘍に関する研究

ヒト淡明細胞型軟骨肉腫の組織学的・免疫組織学的検討を行った結果、本腫瘍における破骨細胞様巨細胞の出現や類骨形成は PTH (副甲状腺ホルモン) や PDGF (血小板由来成長因子) などのホルモンならびにサイトカインによる autocrine/paracrine 的なメカニズムを介して制御されてる可能性が示唆された。また、末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍に対する FISH 法による染色体検索を行い、予後との相関について検討を行った。

II. 臨床的研究

1. 変形性膝関節症の病因—関節軟骨、半月板の変性像からみた検討—

変形性膝関節症 (OA) は、関節軟骨の変性を主体とする疾患であるが、半月板の変性・断裂を合併することが知られている。そこで、MRI と関節鏡を用いて健常膝の加齢変化と OA 膝の関節症変化を比較検討した。その結果、女性の健常膝では、無症状であるにもかかわらず、経年的に内側半月に変性を呈するものが増加し、OA 膝では、その殆どが内側半月板の中節から後節部に断裂像を呈し、その辺縁部の関節軟骨も変性消失していた。したがって、膝関節の内側 OA の発症には、加齢による関節軟骨、半月板などの変性に加え、荷重軸を関節の内・後方の限局した部位に移動させるバイオメカニカルな因子が関与していると推察される。

2. 変形性膝関節症におけるに下肢アライメントに関する検討

変形性膝関節症 (OA) の発症と進行に下肢アライメントの異常がどのように関与しているのかを明らかにする目的で X 線学的検討を行った。その結果、初期 OA では、脛骨近位の内反変形はみられず、大腿骨の形態異常が観察された。すなわち、若年健常群の正常下肢においては、大腿骨骨幹部は内側凸に軽度湾曲しているのに対し、初期 OA では、逆に外側凸に湾曲を生じていた。このことから、内側型 OA の発症には大腿骨の外湾変形が強く関与し、脛骨近位の内反変形は、大腿骨外湾により生じる 2 次的なものと考えられる。

3. オープンタイプ MRI を用いた膝関節運動機能の解析

広いガントリー開口部を持つオープンタイプ MRI 装置 (日立メディコ社製 AIRIS) を用い、膝前十字靭帯の生理的、病的状態における膝関節の kinematic motion について検討した。撮像は、QD 化された膝専用コイルを装着し、我々が開発した、同一肢位を保持しながら 5 度のピッチで 0 度から 90 度までの膝の屈伸が可能な補助具を用いて行った。対象は、正常膝 5 例、膝前十字靭帯単独損傷 5 例、膝前十字靭帯再建術後 5 例である。結果は、1) 正常膝の膝前十字靭帯は、屈曲 90 度位から伸展とともに伸長し、完全伸展位で最大長となったが、下腿内旋位で過伸展すると顆間窩の前縁部分に接触して、接触部分が後方に圧排され症例がみられた。2) 前十字靭帯断裂膝では正常の“ころがり—すべり運動”が障害され、屈曲に伴い、大腿骨顆が脛骨高原上を後方に過度に移動し、大腿骨脛骨間の距離が正常範囲

を超えて開大した。3) 前十字靭帯再建膝で、大腿骨側の骨孔が顆間窩で正常より前方に作製された症例では、再建靭帯は屈曲時に緊張し、伸展時に弛緩する length pattern を示した。以上のことから、AIRIS は膝関節の kinematic motion の撮像が容易で、撮像断層面を固定し、一定角度ごとに撮影した画像をシネ動画像とすることで関節の動きや靭帯の伸縮などを観察することができることが判明した。

4. 変形性膝関節症の音響分析

関節音の音響工学的分析により、膝関節内の変化を評価しようとする研究である。遮音効果の大きいアタッチメントを装着したマイクロホンを使用することで、無響室を必要とせず通常の診察室内での関節音の録音を可能とした。さらに、収録した関節音波形の周波数エネルギースペクトルの解析を行い、個々の膝関節の音響工学的特徴を三次元の時間・周波数分布図で表現した。膝関節の時間・周波数解析の結果を三次元表示することにより音響波形の特徴を視覚化でき、その結果から関節軟骨面の機械的特徴は 100 Hz から 2.0 kHz の周波数帯の変化として捕らえることができた。

5. セメントレス人工股関節置換術後の術後 20 年以上経過例の検討

当教室では、1970 年以降、一貫してセメントレス人工股関節置換術 (THA) を施行しているが、本研究では、1972 年より 1978 年まで使用された第一世代のインプラントを用いた症例の長期術後成績を調査し、セメントレス THA の特徴を明らかにした。その結果、マイクロアンカリングによるセメントレス THA ではインプラントに経年的な沈下、移動が認められたが、臨床的には安定した成績が得られていた。このインプラントが移動しただけその軌跡には骨欠損が生じたが、残存する bone stock は比較的豊富であり、再置換にも良好な成績を期待し得ることが本機種の特徴であることを明らかにした。

6. 新慈大式人工股関節ステムの短期 X 線成績

新慈大式人工股関節ステムを 1990 年より臨床に應用してきたが、その症例について X 線学的に検討した。その結果、大腿骨内におけるステムの経時的な移動は、新しいデザインの本ステムにおいても十分に防止されていないことが判明した。

7. ハイドロオキシアパタイトコーティングシステム の早期 X 線学的検討

ステム周囲の骨形成像は X 線撮影条件などにより客観的な評価が困難なことが多いが、コンピューター用いて画像解析することで、部分的な骨形成の存在や骨密度の変化を評価できることを明らかにし

た。

8. 亜脱臼性股関節症における臼蓋変形の計測に関する研究

亜脱臼性股関節症における臼蓋変形の程度を、人工股関節置換術の際の人工臼蓋設置の難易度という観点から詳細に評価、分類することを試みた。その結果、骨頭の上方脱臼の程度と臼底の肥厚の程度を合わせて評価することが必要であることを明らかにした。

9. 橈骨遠位端骨折に対する創外固定器の術後成績

不安定型の橈骨遠位端骨折では、解剖学的整復は得られるものの整復位の保持が困難であり、種々の整復位保持法がおこなわれている。今回、創外固定器を用いた症例の術後成績を調査し、その整復位保持力について検討した。その結果、創外固定器を用いた橈骨遠位端骨折不安定型の治療成績は、static 群、dynamic 群ともに良好であったが、末梢骨片の沈みこみに関しては、創外固定による整復位の保持には限界があった。したがって、今後は、創外固定器の改良や皮質骨に近い強度を有する骨充填材の開発が必要であることを明らかにした。

10. PIP 関節背側脱臼の治療成績

PIP 関節の過伸展損傷には多彩な病態が含まれているが、特に中節骨基部掌側縁の裂離骨折を伴った背側脱臼では、骨片が回転転位していることから偽関節になりやすい。したがって、我々は、積極的に手術療法を施行しているが、骨片を切除する術式と温存するものの術後成績を調査し、両者の成績を比較検討した。その結果、転位している掌側骨片の処置として、本骨片は切除するより整復固定した方が、術後、良好な ROM や TAM が獲得できることが判明した。

11. キーンベック病にたいするシリコンインプラント置換術後の長期術後成績

近年、シリコン滑膜炎などの合併症の報告により、その適応が著しく少なくなったシリコンインプラント置換術は、握力の改善と除痛効果に優れていた。したがって、日常生活で手に過度の負担がかからない高齢者には、今日でもなお適応があることが判明した。

12. 慢性関節リウマチ (RA) に対する DMARDs 療法—長期治療効果と手術療法の有用性についての検討—

3 年以上治療中の RA 304 例の症例について、抗リウマチ薬 (DMARDs) を中心とした治療状況について調査した。RA の初回治療にはブシラミン

(BCL), 次いで金チオリンゴ酸ナトリウム(GST)が選択されることが多く, メトトレキセート(MTX), サラゾスルファピリジン (SASP) は2回以上のDMARDsの変更の治療歴のある症例に処方されることが多かった。一方, DMARDsの継続率では, SASP, MTX, 投与例の継続率が高かった。GST, BCLでは, 副作用のみならずエスケープ現象が原因で他剤へのスイッチングを余儀なくされる症例も多いことから, 活動性の高いRA症例では, 早期よりMTX, SASPの選択を考慮する必要があることが示唆された。また, 従来のランスパリー指数評価による改善度が維持されているにもかかわらず, 身体・日常生活障害度の進行がみられる症例では, 適切な時期に関節手術を導入することが, DMARDsによる長期治療の効果を維持するために有用であることがわかった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Koyano Y, Kawamoto T, Shen M, Yan W, Noshiro M, Fujii K, *et al.* Molecular cloning and characterization of CDEP, a novel human protein containing the ezrin-like domain of the band 4.1 superfamily and the Dbl homology domain of the Rho guanine nucleotide exchange factors. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 369-75.
- 2) Koyano Y, Hammerle H, Mollenhauer J. Analysis of 3H-proline labeled protein by rapid filtration in multiwell plates for the study of collagen metabolism. *Bio Techniques* 1997; 22(4): 706-16.
- 3) Saito M, Marumo K, Fujii K, Ishioka N. Single column high-performance liquid chromatographic-fluorescence detection of immature, mature and senescent cross-links of collagen. *Anal Biochem* 1997; 253(1): 26-32.
- 4) 大谷卓也, 藤井克之, 蔡 詩岳, 竹内秀夫, 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. *日本人工関節学会誌* 1997; 27: 133-4.
- 5) 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長期術後成績—20年以上の経過良好例—. *日本人工関節学会誌* 1997; 27: 131-2.
- 6) 林 靖人, 村瀬鎮雄, 勝又壮一, 武藤光明, 中村文彦, 藤井克之. 回転骨切り術における生体吸収性骨接合材の応用. *東日本整災外会誌* 1997; 9: 438-42.
- 7) 小牧宏和, 神前智一, 大橋俊子, 永野達雄, 高柳慎八郎, 窪田 誠 ほか. 脳性麻痺における亜脱臼性股関節症に対する臼蓋回転骨切り術の経験. *脳性麻痺の外科研究会誌* 1997; 7: 87-96.
- 8) 川田英樹, 三井健二, 芹沢理浩. 開放型病院としての当院における大腿骨頸部骨折の治療成績. *神奈川医学会誌* 1997; 24(2): 15-9.
- 9) 北村淳, 藤井克之, 蔡 詩岳, 大森薫雄, 勝又壮一, 三井健二 ほか. 小児上腕骨顆上骨折に対する経皮ピンニング法の治療成績. *関東整災外会誌* 1998; 29: 16-22.
- 10) 小田治男, 石垣正美, 有賀伸一, 稲葉 裕, 大森薫雄, 藤井克之. 小児上腕骨顆上骨折に対する経皮 pinning 法の治療成績. *骨折* 1998; 20: 564-7.
- 11) 窪田 誠, 神前智一, 永野達雄, 高柳慎八郎, 油井直子, 斎藤浩哉. 性麻痺手に対する選座拮筋解離術の経験. *日小児整外会誌* 1997; 6: 309-16.
- 12) 蔡 詩岳, 藤井克之, 金 潤壽, 佐藤 史, 根本高幸. 遠位橈尺関節障害に対する hemiresection interposition arthroplasty の術後成績. *日手の外科会誌* 1997; 14(2): 245-57.
- 13) 中村信之, 藤井克之, 蔡 詩岳, 池上亮介, 中村文彦. 遠位橈尺関節障害に対する Sauve-Kapandji 法の術後成績と問題点. *日手の外科会誌* 1997; 14(2): 267-72.
- 14) 田口哲也, 梶原敏英, 中村信之, 小野直樹, 岩永真人, 須郷正徳. 両側手舟状骨壊死の1例. *整形外科* 1997; 48: 486-7.
- 15) 窪田 誠, 神前智一, 永野達雄, 高柳慎八郎, 藤井克之, 梶原敏英 ほか. 先天性多発性関節拘縮症の足部変形の治療成績. *日足の外科会誌* 1997; 18: 5-10.
- 16) 吉松千晶, 藤井克之, 梶原敏英, 窪田 誠, 国府田英雄, 油井直子. 陈旧性アキレス腱断裂の手術成績. *日足の外科会誌* 1997; 18: 29-32.
- 17) 国府田英雄, 藤井克之, 梶原敏英, 窪田 誠, 油井直子, 田口哲也. 外反母趾に対する McBride 法および Hammond 法同時施行手術の術後成績. *日足の外科会誌* 1997; 18: 172-175.
- 18) 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—. *日本人工関節学会誌* 1997; 27: 191-2.
- 19) 大橋俊子, 村瀬鎮雄, 林 靖人, 中村文彦, 藤井克之. 26年の間隔を経て両膝関節に発生し, 慈大式蝶番型人工膝関節置換術を行った骨巨細胞腫野1例. *整形外科* 1997; 48: 1632-5.
- 20) 漆原信夫, 司馬 立, 曾雌 茂, 舟崎裕記, 須郷正徳, 初海 宏 ほか. 後脛骨神経と腓腹神経との体性感覚誘発電位の相違. *脊髄電気診断学* 1997; 19: 76-80.
- 21) 漆原信夫, 司馬 立, 舟崎裕記, 曾雌 茂, 岩永真人, 須郷正徳 ほか. 外側大腿皮神経 SEP の回復曲線.

- 脊髄電気診断学 1997; 19: 81-4.
- 22) 舟崎裕記, 司馬 立, 曾雌 茂, 大橋 栄, 須郷正徳, 藤井克之. 神経線維腫症に伴う postlaminectomy kyphosis の 1 例. 脊柱変形 1997; 12: 76-80.
 - 23) 田中孝昭, 藤井克之, 舟木清美, 松葉 健, 辻美智子. 慢性関節リュウマチに対する低用量 MTX 療法—血中ならびに関節液中の MTX 濃度の検討. 関節の外科 1997; 24(4): 121-3.
 - 24) 船木清美, 藤井克之, 蔡 詩岳, 辻美智子, 田中眞希, 根本高幸. 大腿骨頭から頸部にかけて巨大な囊腫状骨破壊 (geode) を認めた慢性関節リュウマチの 1 例. 関節の外科 1998; 25(1): 26-9.
 - 25) 山下和郎, 司馬 立, 浅沼和生, 吉川卓志, 増井文昭, 藤井克之. 脊柱管内の硬膜に発生したと思われた extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma の 1 剖検例. 慈恵医大誌 1998; 113: 63-70.
 - 26) 増井文昭, 浅沼和生, 宮崎秀一, 吉川卓志, 藤井克之, 二階堂孝 ほか. 筋原性分化を呈した粘液型脂肪肉腫を伴った多重癌の 1 剖検例. 関東整災外会誌 1997; 28: 304-7.
 - 27) 増井文昭, 浅沼和生, 宮崎秀一, 吉川卓志, 藤井克之, 原田 徹 ほか. 関節炎症状を呈して発症した距骨の骨芽細胞腫の 1 例. 関東整災外会誌 1997; 28: 402-5.
 - 28) 小牧宏和, 浅沼和生, 小澤正宏, 小島洋文, 菅 巖, 藤井克之. 下肢壊死性筋膜炎の 1 例. 関東整災外会誌 1998; 29: 48-51.
 - 29) 熊谷吉夫, 丸毛啓史, 永淵竜彦, 北村 淳, 吉松千晶, 藤井克之. 膝蓋骨に発生した Brodie 骨膿瘍の 2 例. 東京膝関節学会誌 1997; 18: 117-20.
 - 30) 田口哲也, 藤井克之, 梶原敏英, 窪田 誠, 油井直子. 内反足を合併した Kniest dysplasia の 1 例. 整形外科 1998; 49: 317-9.

II. 総 説

- 1) 村瀬鎮雄. 変形性股関節症. 病理と臨床 1997; 143: 12-5.
 - 2) 司馬 立, 舟崎裕記, 曾雌 茂, 林 真仁, 茶園昌明, 藤井克之. 脊椎 instrumentation 基本手術手技—術前後および術中の管理. 脊椎脊髄ジャーナル 1998; 11(3): 173-6.
 - 3) 蔡 詩岳, 藤井克之. 関節軟骨損傷・変性とその修復. 北海道整形外科外傷研究会誌 1997; 13: 166-77.
 - 4) 蔡 詩岳, 藤井克之. 骨・関節・靭帯・臨床からみた関節軟骨の基礎. Biochemistry 1997; 10: 1225-64.
 - 5) 蔡 詩岳, 藤井克之. 手根中手関節症 Tendon suspension sling arthroplasty. OS Now 1997; 28: 161-9.
 - 6) 辻美智子, 藤井克之. 整形外科領域における分子生物学的アプローチ. 先端医療 1997; 4(2): 56-8.
 - 7) 吉田 衛, 木全弘治. 軟骨マトリックスの構造と機能プロテオグリカン, コラーゲン研究の最近の進歩. The Bone 1997; 11(3): 65-79.
- ## III. 学会発表
- 1) Fujii K. Arthroscopic management of degenerative meniscustears in patients with osteoarthritis of the knee. 1st Swiss-Japan-Orthopaedic Conference. Davos. Aug.
 - 2) Fujii K, Sai S, Sugiyama H, Ohtani T. The History and the Future of the Jikei Cementless Total Hip Arthroplasty. International Committee Meeting of SICOT. Taipei. Oct.
 - 3) Kajiwarara T, Kubota M, Yui N, Taguti T, Fujii K. Follow up study on the transfibular ankle arthrodesis. 1st Joint Meeting of Japanese and American Foot and Ankle Society. Hawaii. Nov.
 - 4) Tsuji M, Tanaka T, Funaki K, Sai S, Fujii K. The role of c-fos in cartilage destruction in rheumatoid arthritis. 61st American College of Rheumatology National Scientific Meeting. Washington DC. Nov.
 - 5) Tanaka T, Fujii K, Sai S. Use of a guanidine Extract of Demineralized Bone in The Treatment of Osteochondral Defects of Articular Cartilage. 2nd Fribourg International Symposium on Cartilage Repair. Fribourg. Oct.
 - 6) 田中孝昭, 蔡 詩岳, 藤井克之. 骨膜及び BMP を用いた軟骨欠損修復(シンボジウム). 第 41 回日本リュウマチ学会総会. 名古屋. 5 月.
 - 7) 辻美智子, 安岡晴海, 向千恵美, 鈴木秀彦, 松葉 健, 藤井克之. RA における血清アルカリフォスファターゼ値とそのアイソザイムパターンへの検討. 第 41 回日本リュウマチ学会総会. 名古屋. 5 月.
 - 8) 蔡 詩岳, 藤井克之, 金 潤壽, 佐藤 吏, 根本高幸. Hemi resection interposition arthroplasty の術後成績. 第 40 回日本手の外科学会. 盛岡. 5 月.
 - 9) 中村信之, 藤井克之, 蔡 詩岳, 池上亮介, 中村文彦. 遠位橈尺関節障害に対する Sauve-Kapandji 法の術後成績と問題点. 第 40 回日本手の外科学会. 盛岡. 5 月.
 - 10) 藤井克之, 丸毛啓史, 辻美智子, 大橋俊子, 熊谷吉夫, 北村 淳. 膝関節形成術の長期術後成績. 第 70 回日本整形外科学術集會. 札幌. 6 月.
 - 11) 山岸恒雄, 藤井克之, 鈴木振平, 六本木哲, 初海 宏, 芹沢康哲. 膝前十字靭帯再建術後の成熟過程における靭帯内血流動態. 第 70 回日本整形外科学術集會. 札幌. 6 月.

- 12) 司馬 立, 曾雌 茂, 舟崎裕記, 服部 哲, 藤井克之. 一般細菌による化膿性脊椎炎の治療. 第70回日本整形外科学術集会. 札幌. 6月.
- 13) 梶原敏英, 窪田 誠, 吉田一仁, 油井直子, 田口哲也, 藤井克之. 外反母趾に対するMcBride法とMcBride/Hammond併用法の比較検討. 第22回日本足の外科学会. 横浜. 6月.
- 14) 窪田 誠, 梶原敏英, 油井直子, 田口哲也, 藤井克之, 上野博嗣. 先天性内反足の長期術後成績. 第22回日本足の外科学会. 横浜. 6月.
- 15) 浅沼和生, 宮崎秀一, 神谷耕次郎, 藤井克之. 骨腫瘍切除後の慈大式蝶番型人工膝関節置換術の長期成績. 第30回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会. 名古屋. 7月.
- 16) 竹内秀実, 藤井克之, 蔡 詩岳, 大谷卓也, 畠山広明, 森川 茂. Hydroxyapatite コーティングシステム (SECUR FIT) の早期 X 線学的検討. 第46回東日本整形災害外科学会. 東京. 8月.
- 17) 曾雌 茂, 田中孝昭, 小野直樹, 服部 哲, 千野博之, 斎藤 充 ほか. OVX ラットに対する各種薬剤の効果—コラーゲン代謝と骨強度を指標として—. 第12回日本整形外科学会基礎学術集会. 新潟. 10月.
- 18) 斎藤 充, 丸毛啓史, 藤井克之. ヒトの荷重・非荷重骨におけるコラーゲンの生化学的特性とその加齢変化. 第12回日本整形外科学会基礎学術集会. 新潟. 10月.
- 19) 大谷卓也, 藤井克之, 蔡 詩岳, 有賀伸一, 後藤昭彦, 畠山広明. 末期股関節症に対するオマリー筋解離術の成績と限界. 第24回日本股関節学会. 横浜. 11月.
- 20) 林 靖人, 村瀬鎮雄, 勝又壮一, 武藤光明, 中村文彦, 藤井克之. 60歳以上に施行した白蓋回転骨切り術の検討. 第24回日本股関節学会. 横浜. 11月.
- 学 1997; 17(1): 37-40.
- 2) 芹沢理浩, 川田英樹, 三井健二. 激的な坐骨神経痛を呈した腸腰筋膿瘍の1例. 神奈川医会誌 1998; 25(1): 17-9.

IV. 著 書

- 1) 大森薫雄. 骨・関節疾患. 田辺正忠編. 骨・関節の核医学診断. 東京: 金芳堂; 1997. p. 184-204.
- 2) 村瀬鎮雄. 白蓋回転骨切り術のコツ. 村瀬鎮雄編. 整形外科治療のコツと落とし穴. 東京: 中山書店; 1997. p. 44-45.
- 3) 神前智一. 股関節疾患保存療法 脳性麻痺. 赤松功也編. プラクティカルマニュアル. 東京: 金原出版; 1997. p. 87-96.
- 4) 梶原敏英. 筋弛緩剤. 室田景久・矢部 裕編. 整形外科常用処方実践マニュアル. 東京: 全日本病院出版会; 1998. p. 22-26.

V. その他

- 1) 大森薫雄, 加藤 努, 天木 誠. 東京慈恵会医科大学病院附属槍ヶ岳山岳診療所における問題点. 登山医

脳神経外科学講座

教授：阿部 俊昭	脊髄脊椎外科，神経学，脳血管障害
助教授：坂井 春男	頭蓋底手術，神経外傷
助教授：橋本 卓雄	脳血管障害，神経超音波診断
助教授：小川 武希	脳血管障害，救急医学
講師：神尾 正巳	神経内分泌学
講師：安江 正治	脳腫瘍，神経生理学
講師：小山 勉	脳血管障害
講師：谷 諭	二分脊椎，脊髄脊椎外科
講師：菊池 哲郎	脳腫瘍
講師：尾上 尚志	脳血管障害

研究概要

I. 脳腫瘍

悪性神経膠腫の予後は極めて悪く，平均生存期間は1年以下とされている。そこで新たな治療方法の開発が必要となっている。当教室においては以前より免疫療法を中心とした研究を行ってきた。近年開発されたインターロイキン12は抗腫瘍活性が強く，注目されているサイトカインのひとつである。我々はこのインターロイキン12を中心として，副刺激シグナルであるCD80やCD54を腫瘍細胞に遺伝子導入しワクチン療法として脳腫瘍の治療に用いることができるかをマウス脳腫瘍モデルを用いて検討を行った。CD80/CD54遺伝子導入細胞とインターロイキン12の併用は脳腫瘍に対しても有効であり，担癌マウスの生存期間を延長させることができた。

II. 血管内手術

Bioactive GDCの開発：GDC Coilは開頭術を必要としない動脈瘤の治療法として開発され，現在全米をはじめ日本でも臨床応用されている。しかしながら素材のプラチナ自体に創傷治癒促進作用はないため，一部の動脈瘤では期待されたほどの治療効果は得られていない。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に応用し良好な治癒効果を確認した。現在全米における治験に向け準備中である。またWide neckの動脈瘤の治療法としてGDCとマイクロバルンを併用した方法が考案され臨床応用されているが，その安全性を評価した実験はこれまでに報告がなかった。我々は動脈瘤モデルを用いて治療中の動脈瘤内圧を測定しその安全性に対する知見を得た。

液体塞栓物質 EMBOLYX の動脈瘤治療への応用：液体塞栓物質は巨大動脈瘤や不整な動脈瘤でも理論的には完全に充填することが可能であるが，親血管へのmigrationが重大な合併症となりうる。我々はmigrationのメカニズムの解明とその予防をin vitro, in vivoでのモデルを用いて研究中である。

生分解性高分子とサイトカインの動脈瘤治療への応用：第三の動脈瘤治療のプロジェクトとしてサイトカインを徐々に放出しながら動脈瘤を積極的に瘢痕化させる高分子の開発を行っている。

液体塞栓物質 EMBOLYX の脳動静脈奇形治療への応用：我々は血液と接触すると液体から個体へと変化する塞栓物質 EMBOLYX を開発し，動物実験にてその効果を確認した。現在まで UCLA, 南米を中心とする臨床治験中であり，良好な結果が得られた。今後欧州，日本でも臨床治験を拡大する予定である。

III. 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，水平断の各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。シミュレーションの結果，びまん性軸索損傷，脳挫傷，脳振盪などの発生メカニズムについて新しい知見が得られた。また，より精度の高いコンピューターシミュレーションを行うため，ヒツジ脳を用いてその機械学的材料特性を求めると同時に臨床研究では，外傷性くも膜下出血後に発現する遅発性脳損傷と凝固線溶系について検討した。外傷後早期の凝固線溶系異常，特に血清FDP値は遅発性脳内血腫，脳挫傷の発現の早期予測因子として有用であった。また，凝固線溶系異常は来院時GCS，転帰と相関を示したことから，initial brain damageによる神経学的重症度を反映している可能性が示唆された。静的圧縮力によるCrushing head injury症例について検討し，brain distortionによる脳腫脹，出血性ショックが転帰不良因子であった。

IV. 頭蓋底外科

頭蓋底外科の基本手術手技は国内外に於いてほぼ確立したといつてよい。その手技の普遍化をめざして国内外で屍体を用いて，顕微鏡その他手術場とほぼ同様の設備下に手術アプローチと臨床微小解剖の

研究が盛んに行われるようになった。当教室においても解剖学教室の御協力を得て短期集中的に臨床研究が行われた。現時点での教室の1998年以降の頭蓋底病変の臨床的総括を、坂井が平成8年10月の第113回成医会総会宿題報告の中で発表した。1. Anterior skull base (transbasal approach, craniofacial combined approach (20例), extensive craniofacial resection) 2. transpectrosal approach (28例) 3. pediatric skull base (24例, 35 operations) をまとめ、手術手技の開発、追試結果を報告した。その他に、invasive sphenoidal meningiomaの2例を清水が報告、また後頭蓋窩病変に対する頭蓋底手術における手術体位の研究結果として supine-lateral positionの有効性を清水が報告した。今後のこの分野の方向は、1) minimal invasive surgeryとしての手技の確立 2) Radiosurgeryとの連携 3) 他科との協力をさらに強固にした skull base teamの確立が考えられる。

V. 脊椎脊髄疾患

脊椎脊髄疾患を扱う機会は年々増加の一途をたどっているが、それに伴う臨床研究及び関連した基礎的研究が徐々ではあるが進行している。脊髄空洞症では手術前後での髄液循環動態の検索として pressure volume index および outflow resistance の計測が行われ、循環動態の異常及びその改善が把握できるようになってきた。また、同様に手術前後に脊髄誘発電位の検討を行い、脊髄内病変の把握を行っているが、前述の検討とともにこれらは他どの施設においても行われておらず、ユニークでありかつ脊髄空洞症の病態生理の検索と言う観点からも重要な研究と考えられる。基礎的実験としては、3年来行われてきたラマン分光法に脊髄内水分量の測定が安定して行われ、一つのスタンダードを作りえた。外傷実験に応用をしているが、血液混入などの問題があり、今後の実験の積み重ねが必要という段階である。

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ヒト脳動脈標本を用い、血管収縮物質や弛緩物質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。特に近年、血管緊張調節機構においてその役割が注目されてる平滑筋細胞のポタシウムチャンネル機能と、脳動脈弛緩反応との関

連について研究を推進中である。さらに、超音波照射が血栓溶解剤(ウロキナーゼ)の効果を著明に増強することをに注目し、脳血管攣縮の原因となるクモ膜下血腫の早期除去を目指した経頭蓋骨超音波照射による血腫溶解療法の開発に着手している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tanaka T, Manome Y, Wen P, Kufe DW, Fine HA. Viral vector-mediated transduction of a modified platelet factor 4 cDNA inhibits angiogenesis and tumor growth *Nat Med* 1997; 3(4): 437-42.
- 2) Murayama Y, Vinuela F, Suzuki Y, Do HM, Massoud TF, Giglielmi G, *et al.* Ion implantation and protein coating of detachable coils for endovascular treatment of cerebral aneurysms: concepts and preliminary results in swine models. *Neurosurgery* 1997; 40(6): 1233-44.
- 3) Kogure T, Kogure K. Molecular and biochemical events within the brain subjected to cerebral ischemia (targets for therapeutical intervention). *clin neurosci* 1997; 4(4): 179-83.
- 4) Abe T, Noda Y, Okuda Y, Isojima A, Tani S. Diagnosis and treatment of adult syringomyelia: our experience with 100 cases. *Proceedings of the 11th International Congress of Neurological surgery* 1997; 1405-9.
- 5) Numoto R.T, Tanaka J, Abe T. Cell differentiation and prognostic factors in pineal parenchymal tumors. *Proceedings of the 11th International Congress of Neurological surgery* 1997; 663-7.
- 6) Kikuchi T, Nagata Y, Abe T. In vitro and in vivo antiproliferative effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on human glioma cells. *J Neurooncol* 1997; 34: 233-9.
- 7) Tanaka T. Effect of adenoviral-mediated thymidine kinase transduction and ganciclovir therapy on tumor-associated endothelial cells. *Neuro Med Chir* 1997; 37, 730-8.
- 8) Usami S, Abe T, Hata Y. Classification of the venous route of carotid cavernous sinus fistula. *Invest Neuroradiol* 1997; 3(suppl 2): 93-6.
- 9) Murayama Y, Malisch T, Guglielmi G, Mawad ME, Fernand V, *et al.* Incidence of cerebral vasospasm after endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms: report on 69 cases. *J Neurosurg* 1997; 87: 830-5.

- 10) Onoue H, katusic ZS. Role of potassium channels in relaxations of canine middle cerebral arteries induced by nitric oxide donors. *Stroke* 1997; 28: 1264-71.
- 11) Onoue H, katusic ZS. Subarachnoid hemorrhage and the role of potassium channels in relaxations of canine basilar artery to nitrovasodilators. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 186-95.
- 12) Gong J, hen L, Chen D, Manome Y, Tanaka T, Kufe DW. Inductions of antigen-specific anti-tumor immunity with adenoviral-transduced dendritic cells. *Gene Ther* 1997; 4: 1023-8.
- 13) Parr MJ, Manome Y, Tanaka T, Wen PY, Kufe DW, Kaelin WG, *et al.* Tumor selective transgene expression in vivo mediated by an E2F-responsive adenoviral vector. *Nature Medicine* 1997; 3: 1145-9.
- 14) Hashimoto T, Terao T, Abe T, Miita K, Harada J. Percutaneous lumbar disc decompression with Yag laser (PLDD) under interventional MR. 2nd interventional MR Symposium (Abstract). *Eur Radiol* 1997; 7: 1155.
- 15) Miita K, Harada J, Dohi M, Hashimoto T. 2nd interventional MR Symposium (Abstract). *Eur Radiol* 1997; 7: 1173.
- 16) Nishimoto T, Murakami S. Relation Between Diffuse Axonal Injury and Internal Head Structures on Blunt Impact. *J Biomech Eng* 1998; 120: 140-7.
- 17) 田中俊英. ウイルスベクターを用いた抗血管新生療法. *実験医* 1997; 15(14): 1755-7.
- 18) 沢内 聡, 小川武希, 阿部俊昭. 頭部外傷による Talk and Deteriorate 症例の検討. *慈恵医大誌* 1997; 112(4): 453-60.
- 19) 野田靖人, 阿部俊昭. 脊髄くも膜炎に伴う脊髄空洞症の診断と外科的治療. *脊椎脊髄ジャーナル* 1997; 10: 731-6.
- 20) 寺尾 亨, 長谷川譲, 中原成浩, 沢内 聡, 田中英明, 阿部俊昭. 橋外型髄鞘崩壊症における MRI, SPECT の経時的変化についての検討. *CI 研* 1997; 19(1): 89-93.
- 21) 松本賢芳, 飛田敏郎, 八塚 如, 阿部俊昭. 慢性硬膜下血腫によるパーキンソニズム. *神経内科* 1997; 47: 524-6.
- 20) 清水 純, 坂井春男, 海渡信義, 北島具秀, 阿部俊昭. 後頭蓋窩開頭における Supine-lateral Position 変法の検討. *脳外速報* 1997; 7(11): 919-22.
- 21) 阿部俊昭, 田中英明, 長島弘泰, 奥田芳士, 小川武希. Chiari I 型奇形に伴った脊髄空洞症の発生病態における中心管の果たす役割. *小児の脳神* 1996; 21: 299-306.
- 22) 安江正治, 沼本 R. 知彦, 小山 勉, 坂井春男, 阿部俊昭. 慈恵医大における Central Neurocytoma の症例について. *Neuro-Oncology* 1997; 7(2): 10-2.
- 23) 沢内 聡, 小川武希, 阿部俊昭. Talk and Deteriorate 症例の検討. *日本神経救急研究会雑誌* 1998; 11: 57-9.
- 24) 奥野憲司, 宮崎芳彰, 橋本卓雄, 小川武希, 阿部俊昭. シンポジウム IV 神経集中治療と脳循環代謝のモニタリング重症脳挫傷患者に対する軽度脳低温バルビツレート併用療法. *集中治療* 1997; 9(11): 1345-46.
- 25) 橋本卓雄, 結城一郎, 石橋敏寛, 寺尾 亨, 阿部俊昭, 原田潤太. MR ガイド下経皮的レーザー椎間板ヘルニア蒸散法 percutaneous disc hernia ablation (MR-guide PLDHA). *日磁医学誌* 1998; 18: 98-107.

II. 総 説

- 1) 田中俊英. 一悪性グリオーマに対する遺伝子治療—血管新生抑制因子アンジオスタチン遺伝子を導入. *Medical Tribune* 1998; 10.
- 2) 田中俊英. 抗血管新生因子と抗血管新生療法. *実験医学* 1998; 16(5): 645-50.

III. 学会発表

- 1) Abe T, Noda Y, Tani S, Ogawa T. Diagnosis and treatment of adult syringomyelia (SM) from 100 cases personal experiences. The First Biennial Meeting of Japan-Korea Conference on Spinal Surgery. Nagoya. Sep.
- 2) Abe T, Tani S, Okuda Y, Isojima A. Pathogenesis of syringomyelia associated with spina bifida. 第2回国際二分脊椎シンポジウム. 神戸. 9月.
- 3) Abe T, Noda Y, Tani S, Ogawa T. Diagnosis and treatment of adult syringomyelia (SM) from 100 cases personal experiences. 11Th International Congress of Neurological Surgery Amsterdam. July.
- 4) Abe T. Evaluation of the intraoperative juglar vein oxygen saturation. 4th International Neurotrauma Symposium. Seoul. August.
- 5) Hashimoto T, Abe T, Patil AA, Yamanashi W. Usefulness of electroconvergence cautery in skull base and deep seated tumor. 11th International Congress of Neurological Surgery. Amsterdam. June.
- 6) Hashimoto T, Terao T, Abe T, Harada J. Percutaneous laser disc hernia decompression under

- MRI. 2nd interventional MR symposium. Dusseldorf. Oct.
- 7) Onoue H, Katusic ZS. Role of potassium channels in relaxations of canine middle cerebral arteries induced by oxide donors. The 10th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds. Vienna, Austria. Sep.
 - 8) Onoue H, Katusic ZS. Effect of subarachnoid hemorrhage on mechanisms of relaxations to nitric oxide in isolated canine basilar arteries. The 22nd International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation. Anaheim. Feb.
 - 9) Onoue H, Zvonimir S, Katusic ZS. Effect of subarachnoid hemorrhage on potassium channel-mediated relaxations of basilar arteries in response to forskolin. The XVIIIth International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism. Baltimore. Jun.
 - 10) Ishibashi T. Ultrasonic Transmittance at skull: A fundamental Experiment for Transcranial Ultrasound Therapy. 7th Meeting of the Neurosonology Research Group of World Federation of Neurology. North Calolina. Aug.
 - 11) Kogure T, I shioka N, Murayama D, Kato M, Tanaka T, Abe T. The immunophilins are ischemia inducible proteins Brain. '97. XVIIIth International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism. Baltimore. Jun.
 - 12) Kogure T, Ishioka N, Tanaka T, Abe T. The induction of immunophilins in cerebral ischemia. XIIIth International Congress of Neuropathology. Perth. Sep.
 - 13) Miita K, Harada J, Hashimoto T. MRI-guided biopsy of brain tumor. 2nd interventional MR symposium. Dusseldorf. Oct.
 - 14) Miita K, Harada J, Hashimoto T. Biopsy of the brain, head and neck tumor under MR fluoroscopy. The 8th Asian and Oceanian congress of radiology. Kobe. April.
 - 15) Numoto RT, Tanaka J, Abe T. Cell Differentiation and Prognostic Factors in Pineal Parenchymal tumors. 11th international Congress of Neurological Surgery. Amsterdam. July.
 - 16) Takahashi K, Tanaka H, Nakahara S, Nakazaki H, Terao T, Abe T. The pathogenesis of myeloschisis; experimental studies. 第2回国際二分脊椎シンポジウム. 神戸. 9月.
 - 17) Tanaka T, Manome Y, Wen PY, Gao Y, Kufe DW, Folkman J, *et al.* Retroviral and adenoviral mediated angiostatin cDNA inhibits angiogenesis and tumor growth. The 88th annual meeting of American Association for Cancer Reserch. San Diego. April.
 - 18) Tanaka T, Manome Y, Wen PY, Kufe DW, Fine HA. "Anti-endothelial" gene therapy using platelet factor 4 and angiostatin mediated by adenoviral vectors. 第3回日本遺伝子治療学会. 東京. 5月.
 - 19) Tanaka T, Manome Y, Patric PY, Kufe DW, Fine HA. Viral Vector mediated anti-angiogenesis gene therapy by endogenous angiogenesis inhibitors. International coference on gene therapy and molectular biology. Greece. Aug.
 - 20) Tanaka T, Manome Y, Cao, Wen PY, Kufe DW, Folkman J, *et al.* Angiogenesis targeted gene therapy utilizing angiostatin cDNA. Angiogenesis and Cancer-Joint Meeting of Association for Cancer Reseach. Orlando. Jan.
- #### IV. 著 書
- 1) 阿部俊昭, 谷 諭. Standard Techniques 6. 手術法頭蓋直達牽引法. 白馬 明, 山浦晶編 脊髄・脊椎の外科. 東京: 医学書院; 1998. p.107-11.
 - 2) 橋本卓雄. 診断・治療に役立つ脳神経の基礎知識 脳神経の解剖三叉神経. JOHNS 1997; 13: 1621-4.
 - 3) 宮崎芳彰, 橋本卓雄. 診断・治療に役立つ脳神経の基礎知識 脳神経の解剖 動眼神経・滑車神経・外転神経. JOHNS 1997; 13(11): 1615-20.
 - 4) 高橋浩一, 橋本卓雄. 診断・治療に役立つ脳神経の基礎知識 脳神経の解剖 嗅神経, 視神経. JOHNS 1997; 13(11): 1609-13.
 - 5) 橋本卓雄. くも膜下出血による頭痛 頭痛, めまい, しびれ診断から治療まで. 中林治夫編 東京: メジカルコア; 1997. p.21-9.
- #### V. その他
- 1) 阿部俊昭. 経頭蓋骨超音波照射によるくも膜下出血に対する血栓溶解促進効果に関する研究. 上原記念生命科学財団研究報告書 1996; 10: 167-70.
 - 2) 阿部俊昭, 野田靖人, 長島弘泰, 磯島 晃, 奥田芳士, 谷 諭. Chiari I 型奇形に伴う脊髄空洞症における難治性感覚障害例の形態学的・電気生理学的検討. 難治性の脊髄空洞症と二分脊椎症に伴う脊髄機能障害の治療と予防に関する研究(班長 玉木紀彦)平成8年度研究報告書 1997; 27-33.
 - 3) 阿部俊昭, 野田靖人, 磯島 晃, 谷 諭. 脊髄空洞症の難治性症候—脊髄空洞症友の会アンケート調査一. 難治性の脊髄空洞症と二分脊椎症に伴う脊髄機能

障害の治療と予防に関する研究(班長 玉木紀彦)平成
8年度研究報告書 1997; 65-9.

4) 谷 諭, 長島弘泰, 北島具秀, 磯島 晃, 奥田芳
士. ラマン分光法による脊髄伸張時の脊髄内水分量の
経時的变化の観察—脊髄緊留症候群の病態生理の解明
に向けて—. 平成7年度~平成9年度科学研究費補助
金(一般研究C) 研究成果報告書 1997; 1-14.

形成外科学講座

教授: 栗原 邦弘	唇裂口蓋裂, 耳介奇形, Microsurgery
助教授: 木下 行洋	Microsurgery, 手の外科, 足の外科
助教授: 新橋 武	Craniofacial surgery, 皮膚 レーザー治療, 顔面外傷
助教授: 内田 満	唇裂口蓋裂, 神経移植
講師: 平瀬 雄一	Microsurgery, 乳房再建, 手の外科, 四肢皮膚欠損の 被覆
講師: 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. 頭蓋骨縫合早期癒合症の遺伝子診断に関する研究

Apert syndrome, Pfeiffer syndrome, Crouzon syndrome などの Craniosynostosis syndrome の遺伝子解析と, FGFR の mutation が splicing を経て mRNA になりアミノ酸になり蛋白になっていく過程で, またはそれより先の過程でどのように phenotype に結びついているのかを研究している。

II. 軟部肉腫に対する病理学的研究

隆起性皮膚線維肉腫 (DFSP) の初発例と再発例及び, コントロールとして皮膚線維腫 (DF) の病理組織標本で, 細胞増殖マーカー, 及び癌抑制遺伝子である P53 を用いた免疫組織化学を行い, その発現率について検討した。DFSP の再発群は同初発群, 及び DF 群と比べ, 有意に細胞増殖マーカーの発現率が高かった。また, P53 は再発を繰り返し線維肉腫様変化を来した2例で発現が見られ, このことは DFSP が脱分化をしていく段階で何らかの遺伝子異常が起こっているものと考えられた。

III. 吸収性素材, 非吸収性素材が微小血管に与える影響に関する研究

吸収性素材が微小血管に与える影響を調べた。吸収性素材は PDS II 縫合糸 (ポリディオキサン) を用い, 実験動物は日本白色家兎の大腿動脈を用いた。一群5羽とし, 血管周囲剝離群 (コントロール群), 血管内膜までを PDS II で1針縫合した群に分け, そ

それぞれ2, 4, 6, 8, 12週で採取, 血管外膜, 内膜の肉眼的所見および光学顕微鏡, 電子顕微鏡による組織学的所見を比較観察し, 現在検討中である。

IV. 凍結保存皮膚の同種移植に関する研究

我々は従来よりプログラミングフリーザーを使用した凍結保存組織の実験で, 新鮮同種皮膚移植群より凍結保存同種皮膚移植群において, 移植片が拒絶されるまでの日数が有意に遅延することを報告してきたが, 今回は組織化学的手法を用いて免疫学的検索を行った。

V. 冷凍保存同種神経移植に関する研究

冷凍保存神経を用いた同種神経移植後の機能回復と神経再生を検討するため, ニホンザルを用いて神経移植実験を行っている。6頭のニホンザルを2群に分け, 第1群は冷凍保存同種神経移植, 第2群は新鮮同種神経移植を行った。今後第3群として, 免疫抑制剤を投与したニホンザルに新鮮同種神経移植を, 第1群, 第2群と同様の方法で行う予定である。

VI. メラノサイトへのレーザー作用に関する研究

実験動物には, モルモット (ブラウンタケイ) を用いた。モルモットの背部と両側腹部に各々3×6 cmの大きさでUltrapulse CO2 Laserを照射する。回数は1 pass, 2 pass, 3 pass, 4 pass, 5 pass, 6 passとした。ついで8週後よりQ-switched Ruby Laserを照射した。また, 照射前, 照射直後, 照射後1週, 2週, 4週, 8週, 12週において分光測色計を用いて色調の変化を観察した。また同時に光学カメラで皮膚の状態を観察した。病理組織学的にも観察し比較検討中である。

VII. 母指形成不全に関する研究

1970年から1997年の27年間に57例80手の母指形成不全の症例を経験した。そのうち29例32手に手術を施行し, その術後経過につき検討を加え, 分析, 考察した。

VIII. 顔面裂に関する臨床的研究

術後6カ月以上の経過観察を行った30例を正中顔面裂, 斜顔面裂, 横顔面裂の3群に分け, 各群の長期経過観察により得られた知見に基づき, 治療上の反省点について考察した。その結果, 軟部組織の修復と支持組織である骨構築の再建は, 分けて考えることが妥当と思われた。すなわち軟部組織の修復は手術瘢痕が目立たない点を考慮して乳幼児期に行

い, 骨に対する大きな手術侵襲は, 重要な機能的予後が関与する場合を除いて, 顔面骨の発育が終了してから行うべきであると結論した。

IX. 口唇裂, 顎裂, 口蓋裂の術後長期成績に関する臨床研究

当科開設以来の, 口唇裂, 顎裂, 口蓋裂症例の長期術後経過を観察した。

口唇裂: ① 1次修正術の術式選択のちがいにによる術後成績の評価

② 1次修正術時の外鼻形成術における術後成績の評価

顎裂: 早期骨移植術の術後成績の評価

口蓋裂: ① 当科でのPush Backの方法における術後評価

② 翼突鉤を切除せず口蓋帆張筋の走行を変化させる術式の術後の機能評価

以上の点を中心に研究を行っている。

X. ケロイド, 肥厚性瘢痕に関する研究

ケロイド, 肥厚性瘢痕に対するシリコンジェルシートの効果について臨床研究を行った。ケロイドと肥厚性瘢痕との効果の違いを検討すると, 痒みに対する効果はケロイドと肥厚性瘢痕の間に有意差はないが, 痛みに対する効果は肥厚性瘢痕がケロイドより有意に高くなっていった。一方, 他覚的所見は両者の間に有意差はなかった。ケロイドよりも肥厚性瘢痕の方が自覚症状が改善しやすかったのは, 肥厚性瘢痕の自然軽快が加味されている可能性も考えられる。ケロイド, 肥厚性瘢痕に対するシリコンジェルシートの作用機序は不明だが, 接触皮膚炎以外に副作用はなく, 試みてよい治療法であると考えられる。

XI. レーザー治療に関する研究

単純性血管腫については, 第8回日中形成外科交流学術集会にて発表した。Dye Laserを用いた61症例を4段階に評価しExcellent (21), Good (36), Fair (4), Poor (0)という良好な結果が得られた。太田母斑は, Q-switched Ruby Laserを用いた症例ではほぼ全例が良好な結果を得ている。扁平母斑は, 部位と色調によって成績に差が生じている傾向があった。特徴に合わせて治療を工夫し治療効果が向上した。症例を重ねて検討したい。異所性蒙古斑は, Laser照射開始年齢が低ければ低い程照射回数が少ない傾向がある。症例を重ねて比較検討したい。巨大色素性母斑については, まだ効果的な治療法が確立されていない。Ultrapulse CO2 Laserを用いて

resurfacing し、さらに Q-switched Ruby Laser を重ね照射する効果的な複合照射方法を考案した。肥厚性癬痕およびケロイドには、Dye Laser を照射している。症例を重ねて、従来の方法を加味した効果的なプロトコールを作成したい。その他の隆起性病変は、Ultrapulse CO2 Laser を基調とし、適宜 Q-switched Ruby Laser を用いて効果を上げている。

XII. Microsurgery に関する臨床的研究

再接着術における minimum requirement について第 41 回日本形成外科学会で報告した。我々は下腿潰瘍を伴う骨髄炎や足部挫滅に対して、遊離広背筋皮弁や肩甲皮弁を、下腿開放性骨折に対して遊離肩甲骨皮弁で骨移植と皮膚軟部組織の被覆、顔面変形や顔面悪性腫瘍切除後の被覆に遊離肩甲皮弁や骨皮弁による augmentation を、また前腕挫滅後の橈骨偽関節も遊離肩甲骨皮弁を用いている。しかし、現在まで術後から高度のうっ血を呈し、再手術で血栓除去術を行い救済した 4 例について検討とレーザー血流計の有用性について第 26 回日本血管外科学会総会で報告した。

XIII. 四肢循環障害に関する臨床研究

糖尿病性足病変に対し手術的治療を行った 28 例 33 足について検討した。趾切断はより高位での切断を追加することが多く、適応には十分な検討を要し、また、血管造影などで症例を選んで遊離皮弁や動脈皮弁を積極的に応用すれば、救肢が可能と考えられるが、皮弁は生着しても術後に皮弁の辺縁や採取部に潰瘍を生じることも多いと結論した。

XIV. 神経鞘腫に関する臨床研究

1982 年から 1998 年までの 16 年間に手術を行った 40 例の患者 48 神経鞘腫について検討を行った。術中の所見より術後神経障害を呈した症例のほとんどが罹患 funiculus が神経中央部より発生していた。従って腫瘍の摘出の際には microsurgical な剝離と摘出を行うことが大切と考えた。今後、術前術後の神経障害、topography を検討し、部位別、罹患 funiculus による腫瘍摘出の方法を考察してゆく必要がある。

XV. 多指症に関する臨床研究

382 例 494 足の足多趾症について発生趾列別に検討を行った。小趾列多趾症はやや女性に多く片側罹患例が 77.8% と多い。母趾列多趾症は両側罹患例が 46.2% と多く、片側例では右足に多い。合併異常、家

系内発生も高率にみられた。中央列多趾症はやや男性に多く、右足発生例が多い。手多指合併多趾症は手足とも両側例が多く、四肢全てに多趾（指）をみとめる症例が 56.8% を占めた。

XVI. 乳房再建に関する研究

これまで約 170 例の乳房再建を行ってきた。そのほとんどが有茎腹直筋皮弁、広背筋皮弁である。どちらの皮弁も、症例によっては比較的良好な乳房形態の作製が可能である。しかし、広背筋皮弁では、組織量に制限があり、再建可能な乳房は比較的小さいものである。有茎腹直筋皮弁に関しては、Zone IV の血行の問題、採取する筋体量の問題がある。Zone IV の血行に関しては、supercharged TRAM-Flap や Free TRAM-Flap により血行の改善を得ている。

XVII. 顎顔面領域に関する臨床研究

3 次元 CT, 単純 CT, MRI, 断層撮影, 単純 X 線撮影, 核医学検査などによる総合的な画像解析により、三次元的に顔面骨・頭蓋骨の変形の計測、病態の診断を行っている。術前の画像診断と変形の計測に基づいて骨切り術、腸骨や肋骨による骨移植術、軟骨移植術を行っている。上、下顎骨の骨切り術、骨移植時には、手術に先立って歯科の協力のもとに歯列矯正を行い、術後の咬合を考慮した治療を行っている。

XVIII. レーザードップラー血流計を用いた皮弁血流に関する研究

遊離皮弁のモニタリングとしてレーザードップラー血流計 ALF 21D, portable Machintosh を用いて経時的な変化を MacLab に記録、皮弁の状態とレーザードップラー血流計値との相関について研究を行っている。各種の皮弁において、レーザードップラー血流値から皮弁の血流状態を客観的に判断するためには今後更に症例を重ねていく必要があると考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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. 日手の外科会誌 1997; 13: 895-9.
- 2) 木下行洋, 松浦慎太郎, 宮脇剛司, 片岡裕晶, 児島忠雄. 手指皮膚欠損の皮弁による被覆—9 年間の検討一. 日手の外科会誌 1997; 14: 126-8.

- 3) 栗原邦弘, 増沢源造, 後藤昌子, 浪川浩明, 渡辺美隆. 人工骨を用いた指尖部再建. 日手の外科会誌 1997; 14: 147-50.
 - 4) 林 博之, 児島忠雄, 木下行洋, 平瀬雄一, 福本恵三. 指背部の解剖学的検索と知覚皮弁採取部について. 日手の外科会誌 1997; 14: 563-6.
 - 5) 喜多陽子, 児島忠雄. 母指多指症と母指形成不全の合併例. 日手の外科会誌 1997; 14: 778-87.
 - 6) 小立 健, 栗原邦弘. 外鼻変形の治療. 形成外科 1997; 40: 115-23.
 - 7) 喜多陽子, 平瀬雄一, 児島忠雄, ニノ宮邦稔, 倉本誠哉 (倉本記念病院). 足底に生じた先天性脂肪腫の1例. 形成外科 1997; 40: 399-404.
 - 8) 平瀬雄一, 児島忠雄, 喜多陽子, Claudiu Nuteanu. 短趾伸筋の局所解剖と島状皮弁としての有用性. 形成外科 1997; 40: 489-95.
 - 9) 小川祐一郎, 児島忠雄, 後藤昌子, 平瀬雄一, 野嶋公博. 足背島状皮弁による母趾瘢痕拘縮の再建例. 形成外科 1997; 40: 497-502.
 - 10) 今野みどり, 平川正彦, 石井昌博, 小川祐一郎, 林淳也, 児島忠雄. 硬化療法による一次性下肢静脈瘤の治療経験. 形成外科 1997; 40: 553-8.
 - 11) 石井昌博, 今野みどり, 林 淳也, 小川祐一郎, 平川正彦, 児島忠雄. 高位結紮併用硬化療法が奏効した下腿足部の静脈瘤性潰瘍の3例. 形成外科 1997; 40: 585-91.
 - 12) Hirase Y, Kojima T, Matsui M. Aesthetic fingertip reconstruction with a free vascularized nail graft: A review of 60 flaps involving partial toe transfers. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 774-84.
 - 13) Hirase Y. Salvage of fingertip amputated at nail level: New surgical principles and treatments. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 151-7.
 - 14) 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手術方法の検討. 日形成外会誌 1997; 17: 211-25.
 - 15) 喜多陽子, 児島忠雄, 平瀬雄一, 福本恵三. 母指多指症における早期骨術と二次的骨切術との比較. 日手の外科会誌 1998; 14: 847-51.
 - 16) 内田 満, 木下行洋, ニノ宮邦稔, 小立 健, 児島忠雄. 女性の Dupuytren 拘縮症例の検討. 日手の外科会誌 1998; 14: 900-2.
 - 17) Miyawaki T, Kojima T, Ogawa Y, Fukumoto K, Uchida M. Claw nail deformity of the toe accompanied with cleft hand. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 427-30.
 - 18) 喜多陽子, 新橋 武. 先天性外鼻孔腫瘍の2例. 形成外科 1998; 41: 77-80.
 - 19) 後藤昌子, 栗原邦弘, 浪川浩明, 榎本発雄. 有頭骨無腐性壊死の1例. 形成外科 1998; 41: 163-8.
 - 20) 福本恵三, 内田崇之, 宮脇剛司, 喜多陽子, 児島忠雄. Dorsal slope の形成を考慮した裂手症の裂閉鎖法. 日手の外科会誌 1998; 14: 843-6.
- ### III. 学会発表
- 1) 栗原邦弘, 後藤昌子, 浪川浩明, 渡辺美隆. 顎関節症の検討. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 2) 栗原邦弘. 漏斗胸の挙上胸骨固定法. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 3) 林 博之, 児島忠雄, 木下行洋, 内田 満, 村井繁廣, 内田崇之. 脛骨内果下部を採取部とする全層植皮術. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 4) 平瀬雄一, 松井瑞子. 部分足趾移植-Twisted toe flap の実際. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 5) 武石明精, 平川正彦, 小立 健, 片岡裕晶. Inverted reverse dorsal digital island flap による指尖部再建. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 6) 喜多陽子, 児島忠雄, 平瀬雄一, 福本恵三, 内田崇之. 母指形成不全の兄弟例. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 7) 寺尾保信, David S. Soutar, Charles M. Malata (West of Scotland Plastic and Reconstructive Surgery Unit, Canniesburn Hospital). メルケル細胞癌17例の検討. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 8) 木下行洋, 児島忠雄, 小立 健, ニノ宮邦稔, 飯塚雄久, 宮脇剛司. 爪変形の手術療法の検討. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 9) 平瀬雄一, 児島忠雄, 松井瑞子, 篠田明彦, 片岡裕晶. 血管腫切除後の手指即時再建. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 10) 今野みどり, 平川正彦, 石井昌博, 小川祐一郎, 林淳也. 硬化療法による一次性下肢静脈瘤の治療経験. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 11) 福本恵三, 児島忠雄, 木下行洋, 内田 満, 渡辺規光, 林 淳也 ほか. 糖尿病性足病変に対する外科的治療. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 12) 内田 満, 児島忠雄, 寺尾保信. 鼻尖鼻翼溝の作製を重視した唇裂外鼻形成術. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 13) 平瀬雄一, 児島忠雄, 喜多陽子, Claudiu Nuteanu. 短趾伸筋の局所解剖と島状皮弁としての有用性について. 第40回日本形成外科学会学術集会. 宮崎. 4月.
 - 14) 小林正大, 林 淳也, ニノ宮邦稔, 石井昌博, 内田

満。長期に放置された背部グロームス腫瘍の1例。第202回日本形成外科学会関東支部東京地方会。東京。5月。

- 15) 渡辺美隆, 浪川浩明, 後藤昌子, 増沢源造, 栗原邦弘。神経伝導測定器(ナーブペース)による末梢神経の検索(第1報)。第202回日本形成外科学会関東支部東京地方会。東京。5月。
- 16) 木下行洋, 児島忠雄, 平瀬雄一, 福本恵三, 村井繁廣。VY形成を併用した掌側前進島状皮弁の拡大応用例の検討。第40回日本手の外科学会学術集会。盛岡。5月。
- 17) 片岡裕晶, 児島忠雄, 木下行洋, 平瀬雄一, 林博之。手の各種島状皮弁の知覚の回復について。第40回日本手の外科学会学術集会。盛岡。5月。
- 18) 福本恵三, 児島忠雄, 内田崇之, 宮脇剛司, 喜多陽子。Dorsal slopeの形成を考慮した裂手症の裂閉鎖法。第40回日本手の外科学会学術集会。盛岡。5月。
- 19) 内田満, 木下行洋, ニノ宮邦稔, 小立健, 児島忠雄。女性のDupuytren拘縮症例の検討。盛岡。5月。
- 20) 栗原邦弘, 後藤昌子, 浪川浩明。人工骨を用いた指尖部再建。第40回日本手の外科学会学術集会。盛岡。5月。

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. 立体三次元再構築法による複雑心奇形における刺激伝導系の組織学的検討

先天性心疾患に対する外科治療は近年著しい発展を遂げ、その背景には手術手技補助手段の向上とともに多種多様を極める複雑心奇形の病態や形態的特徴の究明が大きく寄与していると考えられる。複雑心奇形の多くは、その心内構築、特に刺激伝導系の解剖学的特徴が正常と著しく異なることが予想されるが、現在この点に関する確立された研究結果はない。当教室では各種複雑心奇形の刺激伝導系の詳細な解剖学的差異を明らかにする目的で病理解剖から得られた心標本を用いて1,000 slices/1 cmの心室中隔連続切片標本を作成し組織学的に刺激伝導系の走行を分析している。さらに当教室では得られた組織学的所見をコンピューター上に取り込み、刺激伝導系の心室中隔内での走行を三次元的に立体再構築する方法を確立し右心室圧負荷疾患/容量負荷疾患や無脾症候群/多脾症候群など各種の疾患群ごとの特徴を比較検討している。

II. 心筋保護法に関する研究

近年開心術の適応疾患、術式の拡大による長時間の大動脈遮断を要する症例や、低左心機能を有する重症例が増加しつつある。これら high risk 症例に対する現在の心筋保護法にはまだ改善の必要があり安全な心筋保護法の確立はきわめて重要な課題である。

1. 順行性および逆行性、常温および低温血液心筋保護法 (Integrated blood cardioplegia) の有効性に関する研究

当教室の心筋保護の基本方針である Integrated blood cardioplegia の総合的戦略の臨床的有効性を、(1) 心筋虚血中の心筋代謝変動 (Lactate/Pyruvate, Redox potential, 心筋 pH), (2) 再灌流後の心筋障害マーカー (CK-MB, Myocine LCI, Lipid hydroperoxide), (3) 術後心筋収縮能 (左室圧-容積関係における心機能評価) を指標として、従来の心筋保護法と比較検討しその優れた保護効果を確認した。さらに、長時間開心術症例や低左心機能を有する重症例における有用性を確認すると共に、各疾患別に心筋保護の総合戦略についても検討している。

2. No donor 添加心筋保護液の冠動脈内皮細胞保護効果に関する研究

心筋保護液の改良により心臓の手術は安全に行うことが出来るようになってきているが、現在使用されている心筋保護液と言えども、完全なものではない。特に、現在の心筋保護液は、心機能の保存においてはほぼ満足できる状態ではあるが、冠動脈内皮細胞に対する保護効果はかならずしも充分とはいえず、手術中、手術直後、さらには術後、遠隔期に冠動脈内皮細胞の障害に起因する心筋障害、冠動脈病変の進行などが少なからず認められている。したがって、従来行われている心筋細胞に対する保護とともに、冠動脈血管内皮細胞の保護を行うことは、心臓外科手術、特に、現在臨床で一般的に行われている大動脈-冠動脈バイパス手術において、手術成績および遠隔期の成績を向上させる可能性がある。

当教室では心筋保護液に nitric oxide (NO) の donor である L-arginine を添加し、心筋保護効果と共に、冠動脈内皮細胞の保護効果を合わせ持った心筋保護液の開発を目的とした研究を行っている。現在までに、Conductance catheter を用いた心機能 (収縮期心機能および拡張機能) の測定、心筋保護液注入時および再灌流後の大動脈血と冠静脈と冠静脈血の 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。

4. 心筋保護における分子シャペロンの意義に関する研究

心筋虚血、再灌流障害による心機能低下の基礎的なメカニズムは非常に複雑であり、解明されていない部分が多い。虚血状態や高熱など色々なストレスにより誘導されるストレス蛋白 (heat shock protein) は、虚血に陥って障害を受けた細胞を保護することが知られている。これがストレス応答であるが、1962年に heat shock protein が発見され、その後25年経ってから核内でヌクレオソームの形成を介助する蛋白質ヌクレオプラスミンが発見された。これにより分子シャペロンという言葉が出てきた。外部からのストレスや、虚血、低栄養、感染、老化などの病的変化や、サイトカイン作用などの内部的要因による特殊な状態で分子シャペロンが誘導される。つまり、分子シャペロンの誘導により心筋細胞保護効果が得られることが大いに期待される。

実験的に分子シャペロンを誘導する方法により検討、分子シャペロン誘導がもたらす心筋保護効果について定量的な解析を行った。今までの実験結果から、熱処理の効果が不十分なためか、熱処理による優位なシャペロン増幅の結果は得られていない。今後、条件設定の見直しを含めて、さらに検討を進めて行く方針である。

一方、免疫監視機構としての $\gamma\delta$ TCR T 細胞 (T 細胞レセプター (TCR) のうち $\gamma\delta$ wp 発現している T 細胞) は、自己細胞を排除するものと考えられているが、この $\gamma\delta$ TCR T 細胞を分子シャペロン (heat shock protein) が活性化することがわかってきた。この解明を現在進めている段階である。

III. 骨格筋の心臓への応用に関する研究

1. Dynamic Cardiomyoplasty

自己有茎骨格筋グラフトを用いた循環補助いわゆる Dynamic Cardiomyoplasty は欧米を中心に600例以上の臨床例が施行され、重症心不全に対する新しい治療法として確立されつつある。当教室では本法実施上の技術的問題点の解決を目的にイヌを用いた実験的研究を施行した。現在、本邦における本手術の導入を目指して適応疾患・適応条件の検討を行い臨床応用開始の準備中である。

2. Skeletal Muscle Ventricle (SMV: 骨格筋心室) による循環補助

Dynamic Cardiomyoplasty に比較して、より効率的な循環補助が可能な Skeletal Muscle Ventricle 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、短時間における循環補助効果を評価、確認した。さらに SMV 内面の抗血栓性向上のため細胞接着性ポリマーを応用して、培養内皮細胞を SMV 内面に被覆し、ハイブリッド循環補助装置を試作、検討中である。

3. 先天性心疾患の心室形成術への応用

他に治療のない複雑心奇形の形態的修復術として自己骨格筋グラフトを用いた心室形成術の実験的研究を行い、短期の有効性が確認された。現在慢性実験により本術式の長期有用性を検討中である。

IV. 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。

V. 弁膜症に関する研究

1. 大動脈弁に関する研究

現在までに大動脈弁輪に対する至適人工弁サイズの検討を行ってきた。体表面積で 1.4 m² 以上の症例では、23 mm 以上の人工弁が必要であることを、薬物負荷ドプ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) 橋本和弘. 冠動脈バイパス術に用いた右胃大網動脈のスパズムに対するアムリノン投与の経験. Therapeutic Research 1997; 18: 3333-6.
- 2) 山岸正明, 中村 譲, 金澤俊行, 川田典靖. Polytetrafluoroethylene 人工血管に対するフィブリン糊噴霧効果—走査電子顕微鏡による検討—. 胸部外科 1997; 50: 279-82.
- 3) 堀越茂樹. 急性 A 型大動脈解離の予後と外科治療. 慈恵医大誌 1997; 112: 417-32.
- 4) 山岸正明, 中村 譲, 金澤俊行, 川田典靖. 大動脈弁下狭窄を伴う Univentricular Atrioventricular Connection に対する新生児期, 乳児期早期開心姑息手術の検討. 胸部外科 1997; 50: 437-46.
- 5) 益子健男, 石井信一, 長沼宏邦, 吉田 哲, 妹尾篤史, 阪元宏志 ほか. Woven and Knitted Dacron composite Graft による大動脈基部置換. 胸部外科 1997; 50: 540-3.
- 6) Morita K, Kurosawa H, Miyamoto H. Surgical correction of a patient with discordant atrioventricular and concordant ventriculo-arterial connections. Cardiol Young 1997; 7: 442-5.
- 7) 中野雅道, 黒澤博身, 奥山 浩, 長堀隆一, 多々良彰, 清水昭吾. 弁尖, 腱索形成と ring annuloplasty による僧帽弁 remodeling. Journal of Cardiology 1997; 29: 51-6.
- 8) 森田紀代造, 黒澤博身, 高倉宏充, 宮本尚樹, 石井信一, 金澤俊行. 狭小弁輪を伴う先天性大動脈弁狭窄症に対する自己肺動脈グラフトにより Total Aortic Root Replacement (Ross 手術) の 2 治験例. 日胸外会誌 1997; 45: 594-600.
- 9) 黄 義浩, 黒澤博身, 森田紀代造, 宮本尚樹, 石井信一, 多々良彰. 自己組織交換法による肺動脈再建を行った pulmonary artery sling の 1 例. 日胸外会誌 1997; 45: 572-6.
- 10) Morita K, Kurosawa H, Ishii S, Yoshitake M, Hanai M. New Configuration of Linear Dynamic Cardiomyoplasty for Hypoplastic Right Ventricle.

Ann Thorac Surg 1997; 63: 676-82.

- 11) 田中 圭, 橋本和弘, 佐々木達海, 東 茂樹, 小野口勝久, 青木功雄 ほか. 大動脈弁狭窄症に新たに僧帽弁腱索断裂を来たし心不全を呈した一例. 胸部外科 1997; 50: 782-4.
- 12) Yamagishi M, Nakamura Y, Kanazawa T, Kawada N. Double switch operation for corrected transposition with total anomalous pulmonary venous return. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114: 848-50.
- 13) Kurosawa H, Morita K, Yamagishi M, Shimizu S, Becker AE, Anderson RH. Conotruncal repair for Tetralogy of Fallot: Midterm results. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 115: 351-60.
- 14) 野村耕司, 山岸正明, 中村 譲. 小児体外循環における充填液透析処置と回路血持続透析の役割について. 日胸外会誌 1997; 45: 1792-6.
- 15) 清水昭吾, 黒澤博身, 中野雅道, 橋本和弘, 鈴木和彦, 山岸正明 ほか. 心室中隔欠損症及びファロー四徴症における左室圧-容積曲線を用いた術前後の左室機能解析. 日胸外会誌 1997; 45: 51-7.
- 16) 長沼宏邦, 黒澤博身, 中野雅道, 坂本吉正, 齊藤文美恵. 梗塞後左室瘤と僧帽弁閉鎖不全に対する左室パッチ再建術と僧帽弁形成術の同時手術. 日胸外会誌 1997; 45: 2003-10.
- 17) 橋本和弘, 竹内成之, 佐々木達海, 小野口勝久, 田中 圭, 青木功雄 ほか. Valsalva 洞動脈瘤破裂に伴う感染性心内膜炎の一例-左室流出路再建を伴う大動脈弁置換-. 胸部外科 1998; 51: 125-7.
- 18) 田中 圭, 橋本和弘, 佐々木達海, 東 茂樹, 小野口勝久, 青木功雄 ほか. 僧帽弁再狭窄をし骨洞鉗子を用いて行った OMC の一例. 胸部外科 1998; 51: 189-92.

II. 総 説

- 1) 森田紀代造, 黒澤博身. 生体弁・Autograft・Homograft. 特集, 心臓弁膜症-基礎から臨床まで循環科学 1997; 17: 203-8.
- 2) 森田紀代造, 黒澤博身. Ross 手術-自己肺動脈グラフトを用いた aortic root replacement-. 循環器 Today 1997; 1: 825-30.
- 3) 森田紀代造, 黒澤博身. 「まい・てくにつく」心臓再手術時の癒着剝離. 胸部外科 1997; 50: 766-7.
- 4) 鈴木和彦, 黒澤博身. 心臓手術後のリハビリテーション. 循環器科 1997; 42: 320-8.
- 5) 小柳勝司, 黒澤博身. 心筋形成術 (Cardiomyoplasty). ハートナーシング 1998; 11: 86-9.
- 6) 黒澤博身. 小児弁疾患の再手術. 日外会誌 1998; 99: 90-5.

III. 学会発表

- 1) 森田紀代造, 黒澤博身, 小柳勝司, 野村耕司, 花井信, 黄 義浩 ほか. 右室低形成. 単心室に対する自己骨格筋を用いた心室形成術に関する実験的研究. 第 97 回日本外科学会総会. 京都. 4 月.
- 2) Kurosawa H, Morita K, Yamagishi M, Becker AE, Anderson RH. Conotruncal repair for tetralogy of fallot: mid-term result. 77th Annual Meeting for the American Association for Thoracic Surgery. Washington, DC. May.
- 3) 小柳勝司, 黒澤博身, 森田紀代造, 田中 圭, 野村耕司, 花井 信. 完全型心内膜床欠損症に対する人工字法による乳児期手術の有用性. 第 33 回日本小児循環器学会総会. 京都. 7 月.
- 4) 田中 圭, 黒澤博身, 森田紀代造, 小柳勝司, 野村耕司, 花井 信. 多脾症, 肺動脈閉鎖に対する Hemi-Fontan 型 Total Cavo-Pulmonary Shunt. 第 33 回日本小児循環器学会総会. 京都. 7 月.
- 5) 橋本和弘, 青木功雄, 高倉宏充, 小野口勝久, 蜂谷貴, 佐々木達海 ほか. 体外循環中におけるヘパリン血中濃度と ACT の推移-HMS の精度と有用性-. 第 50 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10 月.
- 6) 山岸正明, 中村 譲, 金澤俊行, 川田典靖. 自己肺動脈壁 flap を用いた乳児総動脈幹症心内修復術 (Barbero-Marcial 法). 第 50 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10 月.
- 7) 森田紀代造, 黒澤博身, 小柳勝司, 田中 圭, 清水昭吾, 野村耕司 ほか. 房室弁逆流を有する年長児症例に対する univentricular repair の問題点と治療方針. 第 50 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10 月.
- 8) 小柳勝司, 黒澤博身, 森田紀代造, 田中 圭, 花井信. 単心室モデルにおける骨格筋心室 (SMV) を用いた完全右心バイパス手術. 第 50 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10 月.
- 9) 中野雅道, 黒澤博身, 鈴木和彦, 長堀隆一, 伊藤竜彦, 清水昭吾 ほか. 僧帽弁閉鎖不全症に対する統合的僧帽弁形成術の遠隔成績. 第 50 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10 月.
- 10) 奥山 浩, 黒澤博身, 鈴木和彦, 水野朝敏, 長堀隆一, 松村洋高. 開心術直後の左心室に対する OI-prinone および Milrinone 投与効果-左室圧-容積曲線による検討-. 第 50 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10 月.
- 11) 小柳勝司, 黒澤博身, 森田紀代造, 田中 圭, 野村耕司, 清水昭吾 ほか. Pressure-volume loop によるファロー四徴症に対する conotruncal repair の検討. 第 50 回日本胸部外科学会総会. 東京. 10 月.
- 12) 川田典靖, 中村 譲, 山岸正明, 金澤俊行. 新生児期, 乳児期早期大動脈縮窄症, 縮窄複合に対する大動脈

再建術の遠隔成績。第 50 回日本胸部外科学会総会。東京。10 月。

- 13) 奥山 浩, 多々良彰, 斉藤文美恵. 圧容積曲線を用いた先天性心疾患術直前直後の心筋酸素消費量と仕事効率の検討。第 50 回日本胸部外科学会総会。東京。10 月。
- 14) 多々良彰, 黒澤博身, 中野雅道, 鈴木和彦, 清水昭吾, 斉藤文美恵 ほか. 僧帽弁逸脱症における逆流部位の術前経食道エコー法と術中水試験による病変部位の比較検討。第 50 回日本胸部外科学会総会。東京。10 月。
- 15) Kurosawa H. Double switch by Senning and reversed Patrick-McGoan for atrioventricular discordance with double outlet right ventricle. 34th Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons. New Orleans. January.
- 16) Uno Y, Horikoshi S, Emoto H, Miyamoto H, Suzuki H, Kurosawa H. Manouguian procedure to a case of ASR & MS. 6th Annual Meeting of ASCVS. Tokyo. February.
- 17) 長堀隆一, 黒澤博身, 中野雅道, 鈴木和彦, 水野朝敏, 奥山 浩 ほか. 虚血性心疾患を合併する僧帽弁閉鎖不全症に対する僧帽弁形成術の効果。第 28 回日本心臓血管外科学会。東京。2 月。
- 18) 水野朝敏, 黒澤博身, 堀越茂樹, 鈴木和彦, 奥山浩, 長堀隆一 ほか. 心房細動に対する MAZE 手術とその適応。第 28 回日本心臓血管外科学会。東京。2 月。
- 19) 奥山 浩, 黒澤博身, 鈴木和彦, 水野朝敏, 清水昭吾, 多々良彰. 僧帽弁形成術前後における左心室 Regional Wall Motion の変化。第 28 回日本心臓血管外科学会。東京。2 月。
- 20) 中野雅道, 黒澤博身, 鈴木和彦, 奥山 浩, 長堀隆一, 多々良彰. 僧帽弁形成術における自己腱索による腱索形成の効果。第 62 回日本循環器学会総会。東京。3 月。

IV. 著 書

- 1) 黒澤博身. 刺激伝導系の外科解剖。高尾篤良, 門間和夫, 中澤誠, 中西敏雄編。改定 2 版臨床発達心臓病学。東京: 中外医学社; 1997. p. 867-73.
- 2) 黒澤博身. 狭小大動脈弁輪に対する手術。新井達太編。弁膜症の外科。東京: 医学書院; 1998. p. 49-60.
- 3) 黒澤博身, 中野雅道. 人工腱索を用いない弁形成術。新井達太編。弁膜症の外科。東京: 医学書院; 1998. p. 91-102.
- 4) 黒澤博身. Ross 手術: 自己肺動脈弁を用いた aortic root replacement。新井達太編。弁膜症の外科。東京: 医学書院; 1998. p. 246-56.
- 5) 橋本和弘. 三尖弁弁膜症。新井達太編。弁膜症の外科。東京: 医学書院; 1998. p. 287-300.

産婦科学講座

- | | |
|------------|-------------------------------------|
| 教授: 田中 忠夫 | 生殖免疫学, 出生前診断学 |
| 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 |
| 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, 出生前診断 |
| 講師: 神谷 直樹 | 子宮頸癌の病理と臨床, 中高年女性医学 |
| 講師: 落合 和彦 | 女性スポーツ医学, 子宮筋生理学, 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

Women's Medicine としての産婦人科を目指して, 女性のライフサイクル全般に係わる諸問題をテーマとした基礎的並びに臨床的研究を行っている。

I. 生殖内分泌・免疫学, 不妊症学

1) 自己免疫異常と流産

SLE などの自己免疫疾患合併妊娠では流産の頻度が高いことが知られている。そこには抗リン脂質抗体を始めとする自己抗体の存在が関与しており, 近年, 今まで原因不明とされてきた習慣流産の病態にも深く関わっていることが明らかとなってきた。

我々が検索した習慣流産患者の自己抗体陽性率は対照群よりはるかに高く, 特に抗リン脂質抗体で顕著であり, それら陽性妊婦では流産率が約 70% に達した。しかし, 血栓融解のためのアスピリンおよび抗体産生抑制のためのステロイド療法を導入することにより流産率を約 20% に減じることができた。Reproductive Autoimmune Failure としての流産を検討することは, ある種の不妊症あるいは子宮内胎児発育遅延などの機序解明のアプローチの一つとなる。

2) 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クロミフェン-HCG 周期による採卵の試み。④ 各種排卵誘発法による子宮内膜の増殖と分泌不全の病態に関する研究 (特に免疫担当細胞の動態や成長因子, 接着因子等の免疫組織化学による検討)。⑤ assisted hatching の試み

- 3) 重症 OHSS に対する腹水濃縮治療の試み
- 4) 子宮内膜症の新しい薬物療法の工夫
 - (1) low dose Danazol 療法
 - (2) GnRHa+エストロゲン Addback 療法
- 5) 卵巣機能不全の骨塩量に及ぼす影響
- 6) 生殖現象におけるユビキチンの動態

II. 生殖生理学

1) 子宮平滑筋に関する研究

子宮内感染によって子宮平滑筋は易収縮性となり, 早産の原因となることはよく知られた事実である。我々は, 以前妊娠ラット腹腔内に, E. coli を接種し, gap junction が増加する事実を報告した。今回, 子宮筋に直接 E. coli を接種し gap junction の変化, 抗生剤の影響について検討した。生食水投与群に比し, E. coli 投与群では, 有意に gap junction が多く観察された。抗生剤投与群では接種 1 日目では同様に増加がみられたものの, 5 日目ではほぼ生食群に近いレベルまで減少していた。以上の事から感染により gap junction が増加し, 特に感染の急性期において顕著であることが明らかになった。又, 抗生剤投与によって gap junction の発現は低く抑えられるが, 正常には戻らず, 一度感染をおこすと, 子宮平滑筋は易収縮性となる事が明らかになった。

III. 出生前診断学

1) 母体血中胎児細胞を用いた出生前診断

現在, 胎児の染色体・遺伝子診断には羊水穿刺・絨毛採取・胎児 (臍帯) 採血などが行われているが, それらのいずれも母児に対して侵襲的であり, 流産・感染などの合併症の危険性がある。そこで, 母体末梢血中に存在する胎児由来細胞を用いた非侵襲的な診断法が注目されてきた。母体末梢血の胎児由来細胞 (有核赤血球) は極めて少なく (全有核細胞比で 1: 100-1,000 万), まずそれらを分離・回収し, その僅かな細胞数から DNA を抽出・同定する効率的な方法の開発を検討している。

2) トリプルマーカースクリーニング検査

原則として妊娠初期に妊婦全員に検査に関するイ

ンフォームドコンセント資料を渡し, 妊娠 15 週から 18 週の間希望する妊婦のみに対して母体採血を行った。分娩数の約半数の妊婦がこのスクリーニング検査を受け, 約 13% が先天異常ハイリスクグループとなり, この内約 80% が羊水検査をうけた。

IV. 周産期医学

1) preterm PROM 症例に対するシロッカー頸管縫縮術とペリプラストを用いた早産予防治療

妊娠中期の破水例に対して従来プロムフェンス, 人工羊水などの方法が考案され, 妊娠の持続が図られていたが, 実際に試してみると, 何れの方法も妊娠持続期間に関して報告にあるほどの効果が得られないことが多い。我々の施設では動物実験でも有効性を確認し, 妊娠中期の preterm PROM 症例に対してダブル・シロッカー頸管縫縮術にペリプラストを使用し, term まで妊娠期間を延長可能な症例が徐々に増えつつある。

V. 婦人科腫瘍学

1) 婦人科悪性腫瘍手術症例における自己血輸血の予後に与える影響

全国 30 施設の共同研究として昨年度にひきつぎ登録患者のフォローアップを行なっている。この結果により, 同種血輸血と自己血輸血の予後に与える影響が明らかになると考える。

2) 早期卵巣癌に対する機能温存手術の適応と問題点

I 期上皮性卵巣癌について, とくに若年者に対し妊娠性温存が可能か否かについて予後の面から解析した。従来の Ia 期に加え, Ic 期でも腹腔細胞診陰性かつ術前・術中被膜破綻のない症例では, 機能温存手術を施行しても, 予後は良好であることを明らかにした。早期卵巣癌の術式決定について多因子を含めてさらに解析を行なっている。

3) プラチナ製剤の抗癌作用に関する基礎的研究
シスプラチン (DDP), カルボプラチン (CBDCA), DWA2114R (DWA) につきその抗癌作用について検討した。

(1) DWA は上記 3 者 (DDP, CBDCA, 254-S) と異なり DDP に 10 倍の耐性を有する 2008/13* 5.25 細胞 (C13) に親株である 2008 細胞より高感受性を示した。

(2) 細胞内白金濃度を検討したところ, DDP 処理の場合耐性細胞内の白金濃度は著しい低下を認めるのに対し DWA 処理では耐性細胞においても感

受性細胞とほぼ同等の薬剤濃度が測定され DWA の高感受性は薬剤取り組み機序が一因となっていることが示唆された。

(3) 細胞内プロテインキナーゼ C (PKC) 活性化剤である 12-O-Tetradecanoyl phorbol acetate (TPA) は 2008, C13 細胞において DDP, CBDCA, 254-S に増感作用を認めたが 2008 細胞では DWA 感受性を変化させることはなく, C13 細胞では DWA 耐性をもたらした。

4) 婦人科癌細胞の増殖抑制に関する遺伝子の研究

卵巣がん手術材料における p16 遺伝子の変化, p16 蛋白の発現を免疫組織学的に検索し, 高頻度の p16 蛋白発現欠損を見いだした。また種々の癌で Loss of Heterozygosity (LOH) の頻度の高い第 18 染色体長腕 21 に存在する Smad 4, DCC, Smad 2 ががん抑制遺伝子およびその周辺の領域の LOH を含めた Microsatellite 変化を卵巣がん手術材料で検索した。その結果 TGF beta シグナル伝達系に關与する Smad 4 遺伝子が卵巣がんの発生に關与する可能性, さらにはシスプラチン耐性のメカニズムに關与している可能性を見いだした (Takakura S *et al.*, in press. 1998)。

VI. 更年期医学

1) 偽閉経療法と骨塩量

子宮内膜症・子宮筋腫などのエストロゲン依存性疾患の治療として Danazol あるいは Gn-RH agonist を用いた偽閉経療法が導入されることがある。しかし, これらは副作用としての卵巣機能欠落による骨塩量の減少, ひいては骨粗鬆症の発症に繋がる可能性がある。そこで, Gn-RH agonist 使用による骨塩量の推移を検討した結果, 6 カ月の使用期間では骨塩量の有意な減少を来さないが, 低 BMD・高年齢・低 BMI・低脂肪量あるいは低筋肉量の症例ではその減少率が高いことが認められ, 臨床適用に際しての指針を明らかにした。

VII. その他

1) 腹腔鏡補助腔式(準)広汎性子宮全摘術+婦人科癌の内視鏡下リンパ節郭清手術々式の開発と確立

子宮頸癌 Ib 期の新術式として腹腔鏡下骨盤内リンパ節郭清・基韧带切除術と腔式広汎性子宮全摘術を開発した。特に腹腔鏡下と腔式操作の効率的組み合わせ方で, 腔式における膀胱神経の解剖学的位置関係を考慮することで, 従来の腹式広汎性子宮全摘

術に比し, 術後排尿障害が軽減できる術式の検討を行なった。同時に疼痛の軽減度, 離床期間, 排ガスとドレーン抜去期間, 合併症の有無, 入院期間の短縮を検討し, QOL の良い新術式を開発する。

研究業績

I. 原著論文

1. 生殖内分泌・免疫学, 不妊症学

1) 許山浩司, 大浦訓章, 松本和紀, 田中忠夫. 子宮内膜症に対する Gn-RH アナログ, エストロゲン Add back 療法の臨床成績. エンドメトリオーグス研究会会誌 1997; 18: 85-8.

2) 松本和紀, 廣嶋牧子, 舞床和洋, 大浦訓章, 許山浩司, 田中忠夫. ART における着床環境の問題点. 産婦の実際 1997; 46: 1831-6.

2. 生殖生理学

1) 落合和彦. 子宮筋腫の薬物療法—その適応と限界—。日産婦東京会誌 1997; 46: 206-12.

3. 出生前医学・周産期医学

1) Fukushima Y, Iwamoto K, Takeuchi-Nakashima A, Akamatsu N, Fujino-Numata N, Yoshikoshi M, Onda T, Kitagawa M. Preventive effect of whey hydrolysate formulas for mothers and infants against allergy development in infants for the first 2 years. J Nutr Sci Vitaminol 1997; 43: 397-411.

2) Fukushima Y (Nestlé Japan), Kawata Y (FALCO Biosystems), Kitagawa M. Long-term consumption of whey hydrolysate formula by lactating women reduces the transfer of β -lactoglobulin into human milk. J Nutr Sci Vitaminol 1997; 43: 673-8.

4. 婦人科腫瘍学

1) Yu J-J, Mu C, Lee KB, Okamoto A, Reed E, Bostick-Bruton F, Mitchell KC, Reed E. A nucleotide polymorphism in ERCC1 in human ovarian cancer cell lines and tumor tissues. Mut Res Gen 1997; 382: 13-20.

2) 市毛敬子, 伊藤良弥, 山村彰彦, 渡辺明彦, 田中忠夫. 子宮頸癌検診におけるループ電気外科切除法 (LEEP) による頸部円錐切除術の意義. 臨床婦人科産科 1997; 51: 331-5.

3) 小林重光, 塩塚重正, 磯西成治, 木村英三, 落合和徳, 田中忠夫. 上皮性卵巣癌に対する second line chemotherapy としての Dose up CBDCA 療法の検討. Oncology & Chemotherapy 1997; 13: 109-13.

4) 篠崎英雄, 木村英三, 高倉 聡, 渡辺健志, 新美茂樹, 田中忠夫 ほか. 当科における胚細胞腫瘍の治療の現状. Oncology & Chemotherapy 1997; 13: 116-21.

5) 小田瑞恵, 大村峯夫, 待木信和, 佐々木寛, 田中忠

- 夫 ほか。子宮頸部異形成の取り扱いに関する研究。日産婦会誌 1997; 49: 207-14.
- 6) 市毛敬子, 伊藤良弥, 田中忠夫. 子宮頸癌集団検診における細胞診・コロポスコープ併用の意義。日産婦関東連会誌 1997; 34: 43-8.
 - 7) 高倉 聡, 落合和徳, 塩塚重正, 新家 秀, 磯西成治, 田中忠夫 ほか. 卵巣癌根治術後のセカンドルック手術の意義。日産婦会誌 1997; 50: 111-8.
 - 8) 市毛敬子, 伊藤良弥, 関根 憲, 平間正則, 渡辺直生, 田中忠夫 ほか. 子宮体癌危険因子からみた体癌集団検診のあり方。産婦人科の実際 1998; 47: 103-9.
 - 9) 新美茂樹, 横山志郎, 田中忠夫. シスプラチン耐性細胞株の樹立および耐性機構の解明。日本婦人科悪性腫瘍化学療法学会誌 1998; 14: 127-31.
 - 10) 安田 允, 中林 豊. 産婦人科基本手術, 24 外陰形成術。産婦人科治療 1997; 74: 683-7.
 - 11) 木村英三, 新美茂樹, 渡辺明彦, 田中忠夫. 癌化学療法施行時の悪心・嘔吐に対する Azsetron Hydrochloride 分割投与法の検討。癌と化学療法 1997; 24: 855-9.
 - 12) 小林重光, 塩塚重正, 磯西成治, 木村英三, 落合和徳, 田中忠夫. 上皮性卵巣癌に対する Second line chemotherapy としての Dose up CBDCA 療法の検討。Oncology & Chemotherapy 1997; 13: 109-13.
 - 13) 木村英三. CA19-9 と関連腫瘍マーカーの使い方—婦人科領域における臨床的意義—. 産婦人科の実際 1997; 46: 1497-503.
 - 14) 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。自己血輸血学会誌 1997; 10: 47-9.
 - 15) 木村英三. 腫瘍マーカーと卵巣癌の術後管理。臨床婦人科産科 1998; 52: 180-3.
 - 16) 木村英三, 落合和徳, 矢嶋 聡, 桑原慶紀, 友田豊, 望月真人 ほか. 婦人科悪性腫瘍手術症例 6 の自己血輸血における Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) の有用性と術後細胞性免疫能の検討。日産婦会誌 1998; 50: 57-64.
 - 17) 木村英三, 遠藤尚江, 篠崎英雄, 高倉 聡, 厚川裕志, 窪田尚弘 ほか. 初期卵巣癌の機能温存手術の適応と問題点。産婦人科手術 1998; 9: 97-8.
 - 18) 落合和徳. 婦人科腫瘍治療法の評価と問題点. 癌化学療法法の判定基準。産科と婦人科 1997; 67(suppl): 221-3.
 - 19) 落合和徳, 桑原慶紀, 藤井信吾. 産婦人科手術シリーズ 単純子宮全摘術 X 腹式 ⑦-2. 産と婦 1997; 64: 143-50.
 - 20) 落合和徳, 篠崎英雄. 卵巣癌のステージングマニュアル。産婦人科治療 1997; 74: 176-80.
 - 21) 落合和徳, 高倉 聡, 篠崎英雄, 岡本愛光, 新美茂樹, 磯西成治, 木村英三, 佐々木寛, 田中忠夫. 卵巣癌 staging laparotomy の手技。産婦人科手術 1997; 8: 71-8.
 - 22) 落合和徳, 藤井信吾, 桑原慶紀. 産婦人科手術シリーズ 外陰部の解剖。産科と婦人科 1997; 64: 1051-8.
 - 23) 落合和徳, 桑原慶紀, 藤井信吾. 産婦人科シリーズ 骨盤底の解剖。産科と婦人科 1997; 64: 1205-12.
 - 24) 落合和徳. 早期卵巣癌と妊孕性温存手術。癌の臨床 1997; 43: 1301-6.
 - 25) 厚川裕志, 茂木 真, 杉浦健太郎, 渡辺健志, 木村英三, 佐々木寛, 落合和徳, 安田 允, 田中忠夫. MRI による子宮内膜癌の進行度評価について (筋層浸潤について)。日産婦東京会誌 1997; 46: 3-7.
- ## 5. 更年期医学
- 1) 神谷直樹, 安田 允, 細田 肇, 芳野春生, 杉江 出, 窪谷満雄 ほか. 子宮内膜症患者における Gn-RH Agonist (酢酸リュープロレリン) 投与時にみられる骨量減少について。新薬と臨床 1997; 46, 11: 1464-70.
- ## II. 総 説
- 1) 山田恭輔, 秋山芳晃, 田中忠夫. 習慣流産に対する治療—最近の進歩—. 総合臨床 1997; 46: 1671-2.
 - 2) 許山浩司, 田中忠夫. 妊娠維持機構。臨床検査 1997; 41: 733-40.
 - 3) 田中忠夫. 妊娠維持機構に関わる HLA 抗原系の意義。日産婦会誌 1997; 49: 604-9.
 - 4) 落合和彦, 中野 真. 子宮筋の収縮タンパク質。Hormone Frontier in Gynecology 1997; 4: 27-33.
 - 5) 落合和彦. スポーツウーマンズクリニック。産婦人科の実際 1997; 46: 527-32.
 - 6) 安田 允, 杉浦健太郎. 有茎筋腫と卵巣腫瘍。臨床婦人科産科 1997; 51: 1272-4.
 - 7) 磯西成治, 田中忠夫. 卵巣悪性 (低悪性) 腫瘍と妊娠。産婦人科の実際 1997; 46: 799-806.
 - 8) 岡本愛光, 田中忠夫. HPV と子宮頸癌の発生。産婦人科の実際 1997; 46: 97-102.
 - 9) 岡本愛光, 田中忠夫. 遺伝子治療。産婦人科の実際 1997; 46: 235-46.
 - 10) 大浦訓章, 田中忠夫. 腎不全・血液透析と妊娠・分娩。周生期医学 1997; 27: 501-5.
- ## III. 学会発表
- 1) 許山浩司, 廣嶋牧子, 大浦訓章, 松本和紀, 田中忠夫. 当教室における IVF-ET の臨床成績—精子・卵子の性状, 女性年齢による分析. 第 114 回成医会. 東京. 10 月.
 - 2) 大浦訓章, 許山浩司, 松本和紀, 廣嶋牧子, 舞床和

- 洋, 渡辺直生 ほか. 排卵誘発法と子宮内膜厚について. 第12回日本不妊学会. 11月.
- 3) 落合和彦, 佐々木博, 和知敏樹, 尾見裕子, 待木信和, 西井 寛 ほか. 産科入院患者に対する患者満足度調査. 第78回青戸成医会. 東京. 6月.
 - 4) Watanabe A, Wachi T, Omi H, Machiki N, Nishii H, Koga R, *et al.* 26th International Congress of gynecologic endoscopy, Seattle. Sep.
 - 5) 杉本公平, 矢内原臨, 関根 憲, 平間正規, 厚川裕志, 高山慶一郎 ほか. ネグブラチンの子宮頸癌に対する治療効果の検討. 第81回成医会第三支部例会. 東京. 7月.
 - 6) Hirama M, Yanaiharu N, Sugimoto K, Sekine K, Atsukawa Y, Takayama K, *et al.* Nutrition in the pregnancy and clinical examination. 29th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy. Hakone. Oct.
 - 7) Yamamoto K, Yoshimura, Okamoto A, Isonishi S, Ochiai K, Tanaka T. Genetic analysis of genes involved in cisplatin-resistance in ovarian tumor cell lines by mRNA differential display. *Proceedings Am. Soc. Cancer Res.* 1997; 38: 482.
 - 8) Isonishi S, Shiotsuka S, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T. Cell-cycle dependent enhancement of cisplatin sensitivity of a human ovarian carcinoma cell line by orobol. *Proceedings Am. Soc. Clin. Oncol.* 1997; 38: 4137.
 - 9) Kimura E, Kobayashi S, Murae M, Takanashi H, Ochiai K, Yasuda M, *et al.* A multivariate analysis of serum CA125 in patients with ovarian carcinoma (POC): When should we measure in to predict the prognosis? 5th Korean-Japanese Joint Conference. Cheju. Apr.
 - 10) Kimura E, Ochiai K, Yajima A, Kuwabara Y, Tomoda Y, Mochizuki M, *et al.* Evaluation of usefulness of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in autologous blood transfusion and of postoperative cellular immune function in gynecological patients undergoing surgery for malignant tumors: Cooperative Study Group on Erythropoietin and Autologous Blood Transfusion. 33th Annual meeting of American Society of Clinical Oncology.
 - 11) Kimura E, Murae M, Kobayashi S, Aoki M, Isonishi S, Yasuda M, *et al.* Clinical evaluation of computer aided multivariate pattern analysis system II (CAMPAS OV II) for discriminating malignant from benign ovarian masses (BOM). 15th Congress of FIGO. Copenhagen. Aug.
 - 12) 木村英三, 篠崎英雄, 高倉 聡, 厚川裕志, 西井 寛, 多田聖郎 ほか. (ワークショップ) 初期卵巣がんの機能温存手術の適応と問題点. 第20回日本産婦人科手術学会. 東京. 12月.
 - 13) 落合和徳. (シンポジウム) 早期卵巣癌における後腹膜リンパ節郭清の意義. 第22回日本外科系連合学会総会. 大阪. 6月.
 - 14) 落合和徳. (シンポジウム) 境界悪性腫瘍の臨床的問題点. 26回日本婦人科病理コルポスコピー学会. 東京. 7月.
 - 15) 岡本愛光, 磯西成治, 瀬尾 宏, 北原慶幸, 落合和彦, 田中忠夫. ヒトパピローマウイルス (HPV) 陽性 Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) における Podopyllin-Vidarabine 療法の効果. 第49回日本産科婦人科学会総会. 東京. 4月.
 - 16) 篠崎英雄, 岡本愛光, 高倉 聡, 安原貴臣, 斉藤美里, 磯西成治, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣癌における p16 遺伝子変化の検討. 第56回日本癌学会総会. 京都. 9月.
 - 17) Okamoto A. Cell cycle and Carcinotenesis. The1st joint meeting of Japan Cytometry Society and International Society for Analytical Cytology (Invited). Iwate. October.
 - 18) Isonishi S, Saitou M, Hirama M, Shiotsuka S, Okamoto A, Takakura S, Shinozaki H, Yoshiura T, Ohtake Y, Ochiai K, Tanaka T. Differential regulation of antitumor activity of paclitaxel (PX) by orobol (or) and PDGF in human ovarian carcinoma cells. Eity-nine Annual Meeting American Association for Cancer Research. New Orleans. March.
 - 19) Takakura S, Okamoto A, Saitou M, Yasuhara T, Shinozaki H, Tsonishi S, Ohtake Y, Ochiai K, Tanaka T. Microsatellite alterations on chromosome 18q21 and Smad4 mutations in ovarian cancer. Eity-nine Annual Meeting American Association for Cancer Research. New Orleans. March.
 - 20) Okamoto A, Woodworth CD, Yen K, Chung J, Isonishi S, Kiyokawa T, Takakura S, Shinzaki H, Ochiai Kn, Ochiai Kh, Tanaka T. Clinical trials and basic analysis of the effectiveness of combination therapy with podophyllinsoultion and Vidarabime ointment for human papollomavirus (HPV) positive cervical intraepithelial neoplasia (CTIN). Eity-nine Annual Meeting American association for Cancer research. New Orleans. March.

IV. 著 書

- 1) 磯西成治, 田中忠夫. 卵巣腫瘍. 高久史磨, 大国真

彦, 森岡恭彦, 坂本正一監修. 臨床看護辞典(第二版). 東京: メヂカルフレンド社; 1998. p. 2082-5.

- 2) 田中忠夫, 山下恵一. 性ホルモン. 水島 裕監修. メディックブック Part 1. 東京: 金原出版; 1998. p. 260-75.
- 3) 落合和徳. 卵巣悪性腫瘍. 稲葉憲之, 寺島芳輝編. 図説産婦人科 VIEW 29. 腫瘍一画像診断. 東京: メヂカルビュー社; 1997. p. 130-41.
- 4) 落合和徳. 癌登録一卵巣癌. 野澤志朗, 大川智彦編. 婦人科がん治療学. 東京: 金原出版; 1997. p. 395-410.
- 5) 松本和紀. 産婦人科系疾患. 医者に言われた病気がわかる本. 東京: 共立出版; 1997.

V. その他

- 1) 松田静治, 王 欣輝, 安藤三郎, 川又千珠子, 石川睦男, 斉藤聡央(落合和彦) ほか. 産婦人科領域感染症に対する grepafloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験成績. 日化療会誌 1997; 45: 525-52.
- 2) 杉本公平, 佐々木博, 矢内原臨, 平間正規, 厚川裕志, 窪田尚弘 ほか. 卵管癌 3 症例の検討. 日産婦東京会誌 1997; 46: 433-7.
- 3) 高倉 聡, 塩塚重正, 新家 秀, 神谷直樹, 安田 允. 骨盤子宮内膜症から発生したと考えられる低悪性度子宮内膜間質肉腫の 1 例. 日産婦会誌 1997; 49: 757-9.
- 4) Tanaka T. Antiphospholipid antibody and habitual abortion. International Medical News 1997; 360: 5-6.

泌尿器科学講座

教授: 大石 幸彦	泌尿器画像診断, 尿路腫瘍
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: 古田 希	副腎腫瘍, 尿路結石
講師: 鈴木 康之	神経因性膀胱, 尿失禁

研究概要

I. 尿路結石の治療に関する研究

上部尿路結石に対する In Situ ESWL (EDAP LT-02) の治療成績について発表した。また、身体障害者に対する ESWL の合併症についても報告した。

II. 尿路, 性器腫瘍に関する研究

1. 尿路上皮腫瘍の基礎的, 臨床的研究

1) 基礎的検討

(1) 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

(1) 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, 当教室では症例に応じた適正な注入回数を決定するための prospective study が進行中である。

(2) 尿路変向術を受けた膀胱癌患者でのインフォームド・コンセントと術後の問題点をとくに癌の告知との関連において患者と医師の両者よりアンケート調査を行い報告した。

2. 前立腺腫瘍の基礎的, 臨床的検討

1) 基礎的検討

(1) 前立腺培養細胞におけるインテグリンの発現の有無を免疫組織学的手法を用いて検討している。

2) 臨床的検討

(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

所属リンパ節転移例が予後不良であることを報告した。

(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) 前立腺癌内分泌療法(LHRH 誘導体)による骨粗鬆症誘発の危険性を、骨量測定により証明した。

3. 腎細胞癌の基礎的、臨床的検討

1) 基礎的検討

(1) IL-6 産生性ヌードマウス可移植ヒト腎細胞癌(JRC11)株を用いて、悪液質と関連する auto-crine cytokine である IL-6 を解析し、IL-6 の転写を抑制する dexamethazone 投与による悪液質様病態の回避の可能性を検討した。

(2) マウス自然発生腎細胞癌(RC-2)株を用いた実験で、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ことを報告した。

(3) 腎細胞癌 grade 2 症例の原発巣細胞を用いて flow cytometry 法による ploidy pattern と臨床経過を照らし合わせ、grade 2 に subgroup が存在するか否かを検討中である。

2) 臨床的検討

(1) 進行性腎細胞癌に対する IFN 療法の延命効果と生存率を算出して検討した結果、従来の化学療法を主体とした治療と比較して生存率延長に寄与している可能性が示唆された。

(2) 腎細胞癌腫瘍組織内の免疫環境を検討する目的で、ELISA 法により 35 腫瘍中の各種 cytokines を測定した結果、2 例を除いて全て Th2-related cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) の産生のみが観察されたことから、今後これら液性免疫に極端に傾いている免疫環境打破が、腎細胞癌の免疫療法を推し進める上で重要と考えられた。

4. 精巣腫瘍の基礎的、臨床的検討

1) 基礎的研究

ヒト胚細胞腫瘍の発生、進展に hst-1 (FGF4) 遺伝子が関与している可能性を示唆する報告はなされているが、対応する receptor の発現に関しては未だ検索されていないことから、ヒト胚細胞腫瘍培養細胞株を用いその発現の有無を検討中である。

1) 臨床的研究

精巣腫瘍は high stage であっても、化学療法で治療が期待される固形癌である。中等度進行例までは従来の PEB 療法で 80% 以上の治療が期待できるが、高度進行例では 10~20% と成績が不良である。

現在の標準的容量が、抗腫瘍曲線上のどの辺に位置するかとの点の検討も含め高容量化学療法について検討を行い、bone marrow support についても検討中である。

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。培養細胞は NGF により神経様突起が伸展し、デキサメサゾンにより抑制される傾向がみられた。副腎髄質細胞はこれらの因子により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

副腎偶発腫瘍の臨床的検討を行い、手術適応を含む治療方針について報告した。

III. 尿路・性器の画像診断に関する研究

1) RI イメージング

腎: SPECT による分腎機能検査、腎動態シンチグラフィを用い、腎移植など、術前後の腎機能の変動について臨床的研究をおこなっている。骨: 泌尿器科疾患の骨転移巣に対する骨髄シンチグラフィの有用性の検討および前立腺癌骨転移巣の RI イメージの定量化を報告した。

2) 各画像解析に関する研究

CT: 小腎癌の病期診断について報告した。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報告した。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. 基礎的研究

(1) 迅速薬剤感受性測定法の開発を目的に、尿路感染症患者由来の細菌尿に抗菌薬を加えた溶液中の酸素消費量を、酸素電極を用いて測定することで抗菌薬の感受性を測定した。

2. 臨床的研究

(1) 当科入院患者における、最近3年間の尿路分離菌の推移と薬剤感受性および同時期の抗菌薬の使用量の動向について検討した。分離菌では MRSA などの陽性球菌が徐々に増加し、陰性桿菌の減少を認め、薬剤感受性では注射薬では IPM、経口抗菌薬

ではST合剤が優れていたが、全体にニューキノロン薬の感受性の低下がみられた。

V. アンドロロジ

1. 精索静脈瘤の診断と治療

精索静脈瘤の診断に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の有用性を報告した。また、不妊症例で精索静脈瘤高位結紮前後に精子数を比較検討し、高位結紮の有用性を報告した。

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) 排尿障害の薬物療法として、尿失禁に対するBUP-4の臨床検討を行っている。

(2) 前立腺肥大症に対する、TUR-P後の性機能障害の発現についてアンケートおよびNPTバンドを用いた客観評価を検討中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 猿田亨男, 川合真一, 小野寺昭一, 新博次, 荒牧琢巳, 江口研二 ほか. 医薬品の必須適応拡大についての専門医の見解—日本臨床薬理学会拡大学術委員会による調査—. 臨床薬理 1997; 28: 729-41.
- 2) Takahata M, Yonezawa M, Matsubara N, Watanabe Y, Narita H, Onodera S, *et al.* Antibacterial activity of quinolones against coagulase-negative staphylococci and the quinolone resistance-determining region of the gyrA genes from six species. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 383-6.
- 3) 有吉 寛, 赤阪雄一郎, 忽滑谷直孝. GG032X錠のCisplatin誘発悪心, 嘔吐に対する臨床効果. 癌と化療 1997; 24: 995-1010.
- 4) Tasiro K, Iwamuro S, Hatano T, Furuta A, Hokoishi F, Yumoto T. The problems of extracorporeal shock wave lithotripsy for paraplegic patients. Jpn J Endourol ESWL 1997; 10: 116-8.
- 5) 田代和也, 波多野孝史, 古田 昭, 大石幸彦, 小野寺昭一, 大西哲郎 ほか. 尿路変更術を受けた膀胱癌患者でのインフォームド・コンセントと術後の問題点—とくに癌の告知との関連について—. 慈恵医大誌 1997; 112: 433-9.
- 6) 田代和也, 岩室紳也, 波多野孝史, 古田 昭, 古田希, 中條 洋. 神奈川県立厚木病院での最近10年間の泌尿器悪性腫瘍の臨床統計. 厚木病院医誌 1997; 18: 67-70.
- 7) 赤座英之, 島崎 淳, 田代和也, 古竹俊彦, 岡島英五郎, 香川 征 ほか. Broprimine (U-54461)の膀胱上皮内癌に対する第II相臨床試験. 癌と化療 1997; 24: 77-85.
- 8) 田代和也, 岩室紳也, 中條 洋, 波多野孝史, 古田昭, 野田賢次郎 ほか. ESWL後の再発の検討. 日泌尿会誌 1997; 88: 434-8.
- 9) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, 白川 浩, 鈴木康之, 鈴木英訓 ほか. 進行性腎細胞癌の生存率に対するインターフェロン療法の効果に関する検討. 日泌尿会誌 1997; 88: 463-72.
- 10) 池本 庸, 白井 尚, 中條 洋, 岩永伸也, 大石幸彦, 守屋悦男. 不妊症患者精索静脈瘤における磁気共鳴画像(MRI)診断の意義. 日不妊会誌 1997; 42: 155-61.
- 11) 池本 庸, 斑目 旬, 吉野恭正, 阿部和弘, 岸本幸一, 大石幸彦. 前立腺癌診断における遊離型前立腺特異抗原(f-PSA)測定の臨床評価. 医学と薬学 1997; 38: 415-20.
- 12) 山崎春城, 吉越富久夫, 小針俊彦, 武内宏之, 加藤伸樹, 大石幸彦. 局所前立腺癌に対する根治的全摘除術の治療成績—手術病理学的所見から見た生化学的再発—. 日泌尿会誌 1997; 88: 909-16.
- 13) 伊藤貴章, 和田鉄郎, 古里征国, 藍沢茂雄. 膀胱腫瘍の前立腺浸潤様式の検討. 日泌尿会誌 1997; 88: 677-83.
- 14) 鈴木康之, 大石幸彦, 山崎春城, 遠藤勝久, 斑目旬, 吉野恭正 ほか. 腹圧性尿失禁に対するホルモン補充療法の臨床効果の検討. 日泌尿会誌 1997; 88: 427-33.
- 15) 鈴木康之, 大石幸彦, 鈴木正泰, 小針俊彦, 築田周一, 赤澤宏平. オキシブチニン、プロピペリンによる口渴に対する麦門冬湯の有用性の検討. 泌尿器外科 1997; 10: 915-18.
- 16) 古田 希, 大石幸彦, 赤阪雄一郎, 吉越富久夫, 川原 元, 長谷川倫男 ほか. 副腎偶発腫瘍46例の臨床的検討. 臨泌 1997; 51: 119-23.
- 17) 岩室紳也, 古田 昭, 岩永伸也, 野田賢次郎, 波多野孝史, 中條 洋 ほか. 新生児の包茎に対する包皮翻転指導. 日泌尿会誌 1997; 88: 35-9.
- 18) 宮城盛淳, 杉山 健, 進藤雅仁, 中西 努, 波多野智巳, 田島英治 ほか. ABO不適合腎移植における拒絶反応時および計画的生検での組織学的特徴. 今日の移植 1997; 10: 938-40.
- 19) 相川 厚, 波多野智巳, 小原武博, 山下果生子, 長谷川昭, 杉山 健 ほか. 血液型抗体除去前後抗体価と移植成績. 今日の移植 1997; 10: 930-1.

II. 総 説

- 1) 大石幸彦. 単純, 造影高速MRI—腎尿路系疾患の

- 検査一。腎と透析 1997; 43: 876-81.
- 2) 小野寺昭一。膀胱炎と薬剤選択の基準。総合臨床 1997; 46: 1667-8.
 - 3) 小野寺昭一。ニューキノロン耐性淋菌。ライフメディコム 1997; 101: 4-6.
 - 4) 大西哲郎。腎細胞癌—臨床病理学的病態と今後の展望。日泌尿会誌 1997; 88: 35-9.
 - 5) 大西哲郎。腎盂・尿管 (尿管手術)。臨泌 1997; 51: 66-70.
 - 6) 大西哲郎。腫瘍マーカー (成績の解釈)。腎尿管系疾患の検査 1997; 43: 778-9.
 - 7) 池本 庸, 町田豊平。内臓疾患と腰痛—泌尿器科領域。わかりやすい腰痛の診断と治療 1997; 10: 27-8.
 - 8) 池本 庸。ESWLの長期使用とその治療効果。新医療 1997; 11: 79-81.
 - 9) 清田 浩。膀胱炎。臨床栄養 1997; 91: 443-4.
 - 10) 清田 浩。集中治療における Stent 療法—泌尿器疾患—。ICU と CCU 1997; 21: 961-6.

III. 学会発表

- 1) 小野寺昭一。(シンポジウム) 新抗菌薬臨床評価の問題点—新しいガイドラインの位置づけ—。第 45 回日本化学療法学会総会。東京。6 月。
- 2) 小野寺昭一。(シンポジウム) 感染症起炎菌の変遷と将来展望 尿路感染症。第 44 回日本化学療法学会東日本支部総会。横浜。10 月。
- 3) Onodera S, Goto H, Igarashi H and Ohishi Y. Investigation of human bladder tissue distribution of Levofloxacin as an indicator of efficacy on UTI treatment. 20th International Congress of Chemotherapy. Sydney. July.
- 4) 赤坂雄一郎, 黒田 淳, 五十嵐宏, 築田周一, 斑目 旬。進行性精巣腫瘍に対する抹消血幹細胞を用いた大量療法の経験。第 62 回日本泌尿器科学会東部総会。甲府。10 月。
- 5) 田代和也, 波多野孝史, 岩室紳也, 古田 昭, 大石幸彦。経尿道的前立腺電気蒸散術のループ形状の得失。第 11 回日本 Endourology・ESWL 学会。四日市。11 月。
- 6) 仲田浄治郎, 鈴木英訓, 古田 希, 川原 元, 近藤泉, 大石幸彦 ほか。ヒト腎における糖新生とアンモニア産生。第 40 回日本腎臓学会総会。新潟。5 月。
- 7) 仲田浄治郎, 川原 元, 古田 希, 小野寺昭一, 大石幸彦, 松浦知和 ほか。ヒト褐色細胞腫の長期細胞培養における微細形態。第 29 回日本臨床電子顕微鏡学会。札幌。10 月。
- 8) 大西哲郎。(シンポジウム) 腎細胞癌の治療効果改善を目的とした腫瘍免疫の現状と今後の方策。第 85 回日本泌尿器科学会総会。横浜。4 月。
- 9) 大西哲郎, 今川健一。(ワークショップ) 腎細胞癌腫瘍組織内の Th₂ 優位の環境打破を目的とした DNA-methyltransferase inhibitor 併用 IFN 療法。第 10 回日本 BRM 学会学術集会総会。広島。12 月。
- 10) 山崎春城, 吉越富久夫, 小針俊彦, 武内宏之, 加藤伸樹, 大石幸彦 ほか。局所前立腺癌の根治的全摘除術の治療成績—手術病理学的所見からみた生物化学的研究。第 85 回日本泌尿器科学会総会。横浜。4 月。
- 11) 山崎春城, 吉越富久夫, 小針俊彦, 武内宏之, 加藤伸樹, 大石幸彦 ほか。泌尿器科診療における直腸診, 経直腸の超音波検査および PSA による前立腺癌発見の可能性。第 62 回日本泌尿器科学会東部総会。甲府。10 月。
- 12) 鈴木博雄, 古堅進亮, 池本 庸, 阿部和弘, 大石幸彦。前立腺全摘術 (膀胱前壁尿道新吻合法) における術後尿失禁の検討。第 62 回日本泌尿器科学会東部総会。甲府。10 月。
- 13) 清田 浩, 大石幸彦, 小野寺昭一, 岸本幸一, 後藤博一, 斑目 旬 ほか。最近 3 年間の尿中分離菌の頻度と薬剤感受性。第 45 回日本化学療法学会総会。東京。6 月。
- 14) 清田 浩, 大石幸彦, 後藤博一, 古田 希, 長谷川倫男, 浅野晃司 ほか。上部尿路結石に対する In Situ ESWL (EDAP LT-02) の治療成績。第 11 回日本 Endourology・ESWL 学会総会。四日市。11 月。
- 15) 和田鉄郎, 上田正山, 三木健太, 徳田忠昭。ESWL を契機に発見された腎癌肉腫の 1 例。第 85 回日本泌尿器科学会総会。横浜。4 月。
- 16) 古田 希, 小野寺昭一, 岸本幸一, 浅野晃司, 長谷川倫男, 三木健太 ほか。原発性アルドステロン症の局在診断における副腎シンチグラムの評価。第 9 回内分泌外科学会総会。名古屋。4 月。
- 17) 浅野晃司, 吉野恭正, 三木健太, 古田 希, 飯塚典男, 大西哲郎 ほか。尿管管癌 7 例の臨床的検討。第 62 回日本泌尿器科学会東部総会。甲府。10 月。
- 18) 長谷川倫男, 川島 淳, 池本 庸, 大西哲郎, 大石幸彦。小腎癌の画像診断。第 85 回日本泌尿器科学会総会。横浜。4 月。
- 19) 波多野孝史, 大西哲郎, 富田雅之, 阿部和弘, 大石幸彦。IL-6 産生腎細胞癌に対するデキサメサゾンの癌悪液質抑制効果。第 32 回日本癌治療学会総会。京都。10 月。
- 20) 加藤伸樹, 岸本幸一, 池本 庸, 清田 浩, 五十嵐宏, 浅野晃司 ほか。根治的膀胱全摘術と尿路変更術の合併症の検討。第 85 回日本泌尿器科学会総会。横浜。4 月。

IV. 著 書

- 1) 大石幸彦。排尿異常 disorders of urination. 高久

史鷹 尾形 悦郎編. 新臨床内科学 第7版. 東京: 医学書院; 1997. p. 108-10.

- 2) 大石幸彦. 男性骨盤のCT診断—腎尿路系の症候一. 日野原重明 阿部正和編. 今日の治療指針 第4版. 東京: 医学書院; 1997. p.429-33.
- 3) 後藤博一, 小野寺昭一. 尿路カテーテル感染の経路. 小林寛伊編. 感染対策ハンドブック. 東京: 照林社; 1997. p. 238-9.
- 4) 後藤博一, 小野寺昭一. カテーテル挿入時の操作. 小林寛伊編. 感染対策ハンドブック. 東京: 照林社; 1997. p.240-1.
- 5) 和田鉄郎. 前立腺癌の取り扱い法. 町田豊平 今村一男 小川秋實 坂本公孝 p. 835, 2-835, 5.

V. その他

- 1) 大石幸彦. 前立腺癌の診断と治療の現況. 慈恵医大月間セミナー講義録. 1997: 11-5.
- 2) 大西哲郎, 大石幸彦, 飯塚典男, 鈴木英訓, 細部高英, 中條 洋. 腎細胞癌経過観察中に原発性肺癌と腎細胞癌肺転移を同時に認めた1症例. 日泌尿器会誌 1997; 88: 880-4.
- 3) 池本 庸, 中條 洋, 西田 篤, 大石幸彦. 2度の精索静脈瘤手術でその都度妊娠に成功した乏精子症の1例. 臨泌 1997; 51: 1019-21.
- 4) 池本 庸, 斑目 旬, 武内宏之, 和田鉄郎, 大石幸彦, 尾尻博也 ほか. 胸膜転移をきたした Bellini 管由来の腎癌の1例. 慈恵医誌 1997; 112: 741-7.
- 5) 斑目 旬, 鈴木正章, 赤阪雄一郎, 黒田 淳, 金子立, 築田周一 ほか. 嫌色素細胞性腎癌の1例. 泌尿器外科 1997; 10: 149-52.

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
助教授: 谷内 修	硝子体, 網膜剝離, 眼病理
助教授: 鎌田 芳夫	神経眼科, 生化学
講師: 敷島 敬悟	神経眼科, 眼病理, 眼腫瘍
講師: 溝渕 宗秀	神経眼科, 生化学
講師: 郡司 久人	網膜剝離, 緑内障, 分子生物学
講師: 佐野 雄太	角膜, 眼病理

研究概要

I. 視覚生理部門

1. 正常色覚の男性 47 名に対して, 高輝度白色背景野の分光感度を, 網膜中心部位において測定し, 色対立応答の個人差を検討した。
2. 正常色覚の男性 45 名に対して, 網膜中心部位におけるフリッカーフォトメトリーにより比視感度を測定し, 赤錐体と緑錐体の感度比の個人差を検討した。
3. 特異性黄斑円孔の術後症例に対し, アノマロスコープを用いたレーリー等色およびモアランド等色の測定と高輝度白色背景野の分光感度測定を行い, 円孔が解剖学的に閉鎖し, 視力が向上しても錐体の光子吸収効率が低下していることを確認した。
4. 海上標識の赤, 緑, 黄色の 3 塗色を使用したシミュレーションを作成し, 色覚異常者と色覚正常者について, 色弁別可能な最小視角について検討した。
5. 動的視野の面積を立体角単位, 周囲長を角度単位で表示し, 同一症例の視野の経年変化を検討した。30 歳代後半から視野の面積, 周囲長ともに減少することが確認された。
6. 静的視野の新しいアルゴリズムである SITA と従来の閾値検査プログラムについて, 緑内障や頭蓋内疾患を対象に比較検討した。従来の閾値検査プログラムにおける感度低下部位は SITA においては浅く検出された。

II. 電気生理部門

1. 桿体 ERG の b 波の振幅が PII 成分から PIII 成分をひいたものであることをもとに, その

刺激光量にそっての増加は単純なミカエリスメンテン式に合致しないものになる事をマウスやラットと人間の ERG において証明できる事を発表した。そこから桿体 ERG のダイナミックレンジと錐体 ERG のダイナミックレンジを導き、人間の網膜が 8 対数単位以上の刺激光量幅に反応できる機構について考察した。

2. 薄明視における ERG では人間における心理物理学的検査の結果と同じように、桿体錐体相互干渉によると思われる閾値の上昇が見られる。純粋な桿体 ERG と錐体 ERG の結果を用いて桿体と錐体 ERG の相互干渉がどの網膜の細胞で起きているかを考察した。

III. 眼球運動部門

眼球運動は脳幹部の脳神経核群、さらに上位の大脳皮質からの制御をうけており、これらの障害により様々な異常眼球運動を呈する。正常被検者の眼球運動中枢の活動を functional magnetic resonance imaging (fMRI) により検出した。

1. 水平性の衝動性眼球運動、追従性眼球運動を負荷し、両眼球運動ともに前頭眼野の活動が検出された。一方、衝動性眼球運動時には頭頂眼野の活動が、追従性眼球運動時には V5 野の活動が検出された。
2. 水平性の追従性眼球運動の負荷により脳幹部の動眼神経核群の活動が検出された。
3. 運動視中枢とされている左右大脳半球における両 V5 野の活動を追従性眼球運動、視運動性眼振の 2 種類の滑動性眼球運動刺激により検討した。眼球運動の種類と方向性にかかわらず両側の V5 野の活動が均等に検出された。

以上より fMRI の中枢性異常眼球運動に対する他覚的評価法としての有用性が示唆された。

IV. 白内障部門

1. 白内障手術における新しい切開法である強角膜一面切開という術式を開発し、その有用性について多数の臨症例から検討を加えた。その結果、手術による惹起角膜乱視や角膜形状変化は従来の角膜切開に比して少なく、切開の作成手技や術中の操作性については強角膜トンネル切開よりも容易であることが確認された。
2. 現在普及している眼内レンズの分光透過特性

は、ヒト水晶体の特性とは異なっていることから、白内障術後に患者の明るさ感覚や色の感覚に生じる問題点について検討した。ヒト水晶体と同質の感覚が得られるような眼内レンズを開発する必要性を報告した。

3. 白内障眼内レンズ手術における屈折誤差の程度を検討したところ、1 D 以上の誤差がある症例が 20% 以上存在していることが判明した。このような症例に対して、術後安全に眼内レンズを交換および追加する術式を検討した。

V. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 脈絡膜悪性黒色腫の動物実験モデル (Greene melanoma) を使用して、硝子体手術下で、ホルミウム YAG レーザーと半導体レーザーによる眼腫瘍蒸散治療の有効性と臨床応用の可能性を検討している。本年度は、治療効果判定のための予備実験として、Greene melanoma における免疫組織学的特性、アポトーシスの発現も検索した。
2. Ultrasound biomicroscopy は虹彩毛様体部病変の検出に有用であることを総説した。
3. 神経線維腫症 59 例の眼合併症の実態調査した。多く見られたものは、虹彩小結節 53 例、眼瞼神経線維腫 21 例、視神経乳頭周囲網膜色素上皮異常 17 例、脈絡膜神経線維腫 5 例であった。神経線維腫症に合併した視神経乳頭部神経膠腫の稀な 1 例も報告した。
4. 虹彩分離症、骨髄異形成症候群にみられた眼球破裂、眼窩脂肪肉腫などの稀な症例の病理組織学的所見について報告した。

VI. 生化学部門

1. 正常色覚男性の赤・緑遺伝子の遺伝子型についての検索を 72 症例に対して行った。赤遺伝子 1 つに対する緑遺伝子数は 1 つ持つ例が 38%、2 つ持つ例が 40% と白人男性に比べて少ない傾向にあった。
2. 表現型である色覚をアノマロスコープによる Rayleigh 均等によって評価し、緑遺伝子数と比較すると相関関係は無い事が解明された。また赤・緑遺伝子の多型性についても分析し、赤遺伝子には 13 箇所、緑遺伝子には 7 箇所が多型性が証明され、過去の白人男性の報告と比較して人種差あることが証明された。また多型性のうち色覚に影響をあたえるものは赤遺伝子における Ser/Ala 180 のみであること

が解った。現在先天色覚異常における遺伝子型と表現型の関連について分析を進めており、分子生物学的手法を用いての色覚異常の臨床診断を目標としている。

3. 神経栄養因子は、神経組織損傷時にはニューロンとともにグリア細胞でも産生・分泌され、ニューロンの生存維持に作用していると考えられている。眼内での神経栄養因子の役割を調べるために、ラット眼外傷モデルを用いて、神経栄養因子である BDNF, NT-3 の遺伝子の網膜内での発現変化を観察した。同時にグリア細胞のマーカーである GFAP の遺伝子についても調べた。外傷時には GFAP に続いて、BDNF の発現の増強が認められた。一方、NT-3 に関しては発現の増強はみられなかった。このことから、眼外傷時にはグリア細胞の関与により、網膜内での神経細胞の保護のために BDNF が産生されている可能性が示唆された。今後は、グリア細胞と神経栄養因子との関連について、その媒介と考えられるサイトカイン、増殖因子も含めさらに研究を進める。

VII. 糖尿病・網膜硝子体部門

1. 牽引性網膜剝離に進展した増殖糖尿病網膜症の硝子体手術では、手術手技の改善に伴い徹底した増殖膜の処理と術中の確実な人工的後部硝子体剝離の作成が可能となった。これによって短期滞留型のガスタンポナーデで確実な網膜の復位と網膜症の沈静化が得られるようになり、術前後の視機能の検討を行った結果では、70% の症例に 2 段階以上の視力改善が得られた。従来手術適応の無かった進行例に対しても視機能温存の可能性が示唆された為、難治症例に対して施行した手術成績も比較検討した。
2. 網膜剝離の初回バックリング手術による非復位例に検討を行い、この結果術式の改良と初回からの積極的な硝子体手術の導入によって従来に比べ復位成績の改善が得られた。この研究の成果により初回手術後に難治性の増殖性硝子体網膜症に移行する症例は減少したが、初診時にすでに増殖性硝子体網膜症に進展している症例も多く、これに対する確実な網膜復位が得られる術式についての検討を行っている。
3. アトピー性皮膚炎に伴う網膜剝離症例が増加

しており、裂孔の発症機序ならびに発生部位の検討を行った。従来はインプラントで処理されていたアトピー性皮膚炎に伴う眼底最周辺部の裂孔に対しても、直筋付着部直下へのエクソプラントで良好な復位成績が得られることが判明した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高橋現一郎. 動量的視野の客観的判定法と年代別正常値. 慈恵医大誌 1997; 112: 697-701.
- 2) 吉田正樹, 河合一重, 北原健二, Soulie D (HIA Val de Grace), Cordoliani YS (HIA Val de Grace), Iba-Zizen MT (CHNO des XV-XX) ほか. Functional magnetic resonance imaging による眼球運動時の大脳皮質活動の検討. 日眼会誌 1997; 101: 879-84.
- 3) 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.
- 4) 常岡 寛, 高橋洋子. 白内障眼内レンズ手術—最近のトピック—強角膜 1 面切開. 眼科 1997; 39: 1483-91.
- 5) 常岡 寛, 高橋洋子. 眼内レンズセミナー—耳側強角膜一面切開. あたらしい眼科 1997; 15: 67-8.
- 6) 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—ヒアルロン酸ナトリウム点眼の効果—. 眼科手術 1997; 10: 413-5.
- 7) 高橋洋子. 眼内レンズ挿入法. 眼科 1997; 39: 625-35.
- 8) 高橋洋子, 常岡 寛. ヒアルロン酸ナトリウムの角膜内誤注入により Descemet 膜剝離をきたした 1 例. あたらしい眼科 1997; 14: 1403-8.
- 9) 高橋洋子, 常岡 寛. 乱視と角膜形状からみた小切開白内障手術. 臨眼 1998; 52: 71-6.
- 10) 高橋洋子, 常岡 寛. 5.5 mm および 4.1 mm 耳側強角膜 1 面切開白内障手術の術後成績. あたらしい眼科 1998; 15: 275-80.
- 11) 高橋洋子, 常岡 寛, 北原健二, 岡本新生郎, 大槻幹(ニデック), 花木博彦(ニデック). 試作冷却装置による角膜上皮下混濁の抑制効果. IOL & RS 1998; 12: 34-8.
- 12) 濱田麻美, 高橋洋子, 常岡 寛, 戸島佐代子, 大木孝太郎, 北原健二. 各種 foldable IOL の A 定数. IOL & RS 1998; 12: 39-43.
- 13) 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. 臨眼 1997; 51: 1090-4.
- 14) 溝渕宗秀, 敷島敬悟, 河合一重, 長谷川節, 本田英比古. 眼筋型重症筋無力症に対する誘発筋電図検査. 神経眼科 1997; 14: 261-6.
- 15) Yamaguchi T, Motulsky AG (Univ. of Washin-

- gton), Deeb SS (Univ of Washington). Visual Pigment gene structure and expression in human retinae. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 981-90.
- 16) 西尾佳晃, 鎌田芳夫, 千種浩司. 裂孔原性網膜剝離に対する気体注入法. *日眼紀* 1998; 49: 159-61.
 - 17) 浪川雄一, 北原健二. D-ACEによるバックリング手術. *眼科手術* 1997; 10: 573-5.
 - 18) 神前賢一, 浪川雄一, 北原健二, 野地 潤. 眼科未治療で受診した増殖糖尿病網膜症の検討. *日眼紀* 1997; 48: 1397-1400.
 - 19) 吉田正樹, David T (Hotel-Dieu), Meyer F (Hotel-Dieu), 北原健二, Renard G (Hotel-Dieu), Pouliquen Y (Hotel-Dieu). 照射径 5 mm と 6 mm のエキシマレーザー屈折矯正手術. *臨眼* 1997; 51: 1487-92.
 - 20) 高橋現一郎, 北原健二, 大木孝太郎, 鳥井秀雄, 中野 匡, 小池 健. マイトマイシンC併用線維柱帯切除術における円蓋部基底結膜切開法. あたらしい眼科 1997; 14: 1421-4.
 - 21) 小池 健, 青木容子, 高橋現一郎, 北原健二. 緑内障経過観察中に empty sella syndrome を認めた1例. *眼科* 1998; 40: 355-9.
 - 22) 坂部功生, 宇多重員, 北原健二. 非接触式角膜内皮細胞数計測装置を用いた日本人の角膜内皮細胞の分布図. あたらしい眼科 14; 2: 237-8.

II. 総 説

- 1) 北原健二. 色覚の分子生物学. *光学* 1997; 26: 240-5.
- 2) 北原健二. Blue-on-yellow perimetry. *眼科* 1997; 39: 1153-60.
- 3) 北原健二. 眼と視覚のしくみ. *照明学会誌* 1997; 81: 488-92.
- 4) 北原健二. 色覚異常—小児眼疾患の診かた・扱いかた—. *小児科診療* 1997; 12: 2001-7.
- 5) 河合一重. 眼振検査, 現代臨床機能検査—その実際と解釈—. *日本臨床* 1998; 714: 458-61.
- 6) 敷島敬悟. UBMによる虹彩毛様体の観察. *日本の眼科* 1997; 68: 491-4.
- 7) 敷島敬悟, 河合一重. 色覚評価とその結果(特集: 視神経炎治療多施設トライアル). *神経眼科* 1998; 15: 23-9.
- 8) 吉田正樹, 北原健二, Iba-Zizen MT (CHNO des XV-XX), Cabanis EA (CHNO des XV-XX), Soulie D (HIA Val de Grace), Cordoliani YS (HIA Val de Grace). 機能的核磁気共鳴画像法 Functional MRI. *眼科* 1997; 39: 1311-7.

III. 学会発表

- 1) 高橋現一郎, 青木容子, 高橋洋子, 北原健二. 視野の加齢変化. 第39回日本産業・労働・交通眼科学会. 福岡. 11月.
- 2) 高橋洋子, 青木容子, 高橋現一郎, 北原健二. 青雉体系反応の加齢変化. 第101回日本眼科学会総会. 京都. 5月.
- 3) 青木容子, 小池 健, 高橋現一郎, 北原健二, 中野 匡. 感度低下部位におけるSITAと精密閾値検査との比較. 第51回日本臨床眼科学会. 東京. 10月.
- 4) Toda K, Bush RA, Humphries MM, Farrer GJ, Kenna P, Humphries P, Sieving PA (University of Michigan). ERG of the rhodopsin knockout mouse. 1997 Annual meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida. May
- 5) Toda K, Bush RA, Humphries MM, Sieving PA (University of Michigan). ERG of the rhodopsin knockout mouse and characteristics of rod b-wave. 1997 Annual meeting of International Symposium for Clinical Electrophysiology of Vision. San Francisco. Jul.
- 6) Yoshida M, Yoshida K, Kawai K, Kitahara K, Soulie D (HIA Val de Grace), Leveque C (HIA Val de Grace), *et al.* Oculomotricite et activite corticale en IRM fonctionnelle. 1997 Annual meeting of Societe Francaise de Neuroradiologie. Paris. Dec.
- 7) Yoshida K, Yoshida M, Nakadomari S, Kitahara K. V4 cortical area and sensorial competition in functional MR. 1997 Annual meeting of Societe Francaise de Radiologie et d'Imagerie Medicale. Paris. Dec.
- 8) 吉田正樹, 仲 泊聡, 吉田希望, 神立敦, 北原健二, 河合一重 ほか. Functional MRI (fMRI)による運動知覚中枢の検出. 第101回日本眼科学会総会. 京都. 5月.
- 9) 常岡 寛, 高橋洋子. 耳側強角膜一面切開の意義. 第12回日本眼内レンズ屈折手術学会. 東京. 6月.
- 10) 常岡 寛, 高橋洋子. 後房レンズ追加挿入による術後屈折誤差補正. 第51回日本臨床眼科学会. 東京. 10月.
- 11) 高橋洋子, 三戸岡克哉, 北原健二, 岩井博史(メニコン). 有水晶体眼と眼内レンズ挿入眼の明るさ感覚と色感覚. 第51回日本臨床眼科学会. 東京. 10月.
- 12) 三戸岡克哉, 高橋洋子, 北原健二. 眼内レンズ挿入眼の明るさ感覚. 第39回日本産業・労働・交通眼科学会. 福岡. 11月.
- 13) 敷島敬悟, 河合一重. 色覚評価とその結果. フォーラム: 視神経炎の治療をどうするか?—日本の視神経

炎治療多施設トライアルの結果をふまえて、第51回日本臨床眼科学会サテライト、東京、10月。

- 14) 高田雄一郎, 敷島敬悟, 林 敏信, 北原健二, 金子明博. 実験的脈絡膜悪性黒色腫におけるアポトーシスの発現. 第101回日本眼科学会総会. 京都. 5月.
- 15) 溝淵宗秀, 敷島敬悟, 高橋現一郎, 北原健二, 河合一重. 眼筋型重症筋無力症に対するステロイド少量持続投与における再燃例の検討. 第35回日本神経眼科学会総会. 神戸. 9月.
- 16) 神前賢一, 小林史明, 浪川雄一. 増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術成績. 第36回日本網膜硝子体学会. 旭川. 7月.
- 17) 浪川雄一, 溝淵宗秀, 野地 潤. 特発性黄斑円孔の手術成績. 第36回日本網膜硝子体学会. 旭川. 7月.
- 18) 大城戸真喜子, 久保朗子, 山口朋彦, 林孝彰, 北原健二. Rayleigh 等色と赤錐体視物質遺伝子の多型性. 第33回日本眼光学学会. 京都. 11月.
- 19) Sakai T, Yoshitoshi T, Kawagoe M, Yamaguchi T and Mizobuchi T. Expression, induction of neurotrophins mRNA in cultured rat retinal glial cells. 1997 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida. May.
- 20) Sano Y, Takei K (Tsukuba Univ), Waring GO (Emory Univ). Videokeratography after Excimer laser in-situ keratomileusis (LASIK). 1997 Annual meeting of American Academy of Ophthalmology. San Francisco. Oct.

IV. 著 書

- 1) 常岡 寛. 白内障. 亀山正邦 ほか編. 今日の診断指針第4版. 疾患編. 眼疾患. 東京: 医学書院; 1997. p. 1448-50.
- 2) 常岡 寛. 超音波乳化吸引術の注意点. 小暮文雄他編. 眼科ブレイクスルー白内障 IOL 手術. 東京: 中山書店; 1997. p. 74-5.
- 3) 敷島敬悟. 眼科疾患と頭痛. 中林治夫編. メディカル・コア診療プラクティス. よくわかる頭痛, めまい, しびれ: 鑑別診断から治療まで. 東京: メディカル・コア; 1997. p. 57-64.
- 4) 浪川雄一. 裂孔原性網膜剥離-裂孔位置同定, マットレス縫合. 樋田哲夫編. ES Now Illustrated—イラストで見る今日の眼科手術. 東京: メディカルビュー社; 1998. p. 20-25.
- 5) 高橋現一郎, 常岡 寛, 北原健二. 東京慈恵会医科大学眼科における白内障・緑内障の診断と治療. 真興交易医書出版部編. 白内障・緑内障の診断と治療. 東京: 真興交易 (株); 1998. p. 41-9.

V. その他

- 1) 西尾佳晃, 鎌田芳夫, 北原健二. 工業薬品による眼腐蝕の二例. 日災医会誌 1997; 45: 470-4.
- 2) 渡辺 朗, 敷島敬悟, 野地 潤, 北原健二. 虹彩分離症の1例. 臨眼 1997; 51: 593-6.
- 3) 土橋達夫, 敷島敬悟, 北原健二. インターフェロン投与中に両眼に網膜中心静脈閉塞症を発症した過粘稠度症候群を伴った白血病の1例. 臨眼 1997; 51: 873-5.
- 4) 坂本美也子, 高橋現一郎, 戸田和重, 敷島敬悟, 野地 潤, 北原健二. 眼球破裂をきたした骨髄異形成症候群の1例. 臨眼 1997; 51: 1099-102.
- 5) 田中雄一郎, 川越真美, 溝淵宗秀, 敷島敬悟, 河合一重, 谷内 修 ほか. 放射線療法と化学療法が奏功した悪性リンパ腫による浸潤性視神経症の1例. 日眼紀 1997; 48: 915-8.

耳鼻咽喉科学

- 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：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
- 講師：春名 眞一 難治性副鼻腔炎の病態と治療・小児副鼻腔炎の病態と手術療法
- 講師：波多野 篤 頭頸部腫瘍の画像診断・手術療法

研究概要

I. 耳科領域

中耳真珠腫上皮の増殖機序について研究し，その結果，真珠腫上皮における EGF, TGF- α の発現の亢進とさらに両者のレセプターである EGF-receptor の過剰発現が見られ，これらの増殖因子とレセプターの regulation の異常を指摘した。また IL-1 α の発現も真珠腫上皮下の結合組織内の炎症細胞の多寡により影響を受けることが判明し，上皮下の線維芽細胞が産生する KGF が炎症を契機に産生が惹起され上皮細胞に作用するという paracrine regulation の存在を示した。また真珠腫上皮と腫瘍細胞との性質の相違を知るために真珠腫上皮におけるアポトーシス細胞の検出を行ったところ，真珠腫上皮に

おいては増殖能が亢進している一方で細胞死の機構は正常外耳道皮膚と同様に保たれていることが判明した。また“過増殖な性質”を解明して行く一方で上皮細胞に特有である“終末分化”の過程やその異常の解析を行っている。現在は Protein kinase C (PKC) を中心に上皮細胞の分化マーカーの発現を真珠腫上皮，正常表皮，そして炎症性角化症の代表である乾癬上皮と対比し検討している。また KGF は上皮の増殖と同時に分化も促進すると云われており培養細胞系を用い KGF が分化マーカーや増殖因子に与える影響についても解析し，上皮細胞の正常な分化，増殖の抑制因子の解明により中耳真珠腫に対する保存的治療や再発予防の可能性が見いだされる。

中耳含気腔には粘膜を介したガス換気能が存在すると言われており，我々も滲出性中耳炎及び鼓膜癒着症につい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。臨床研究では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検討している。また基礎研究では，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腔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く予定である。

耳管開放症の臨床病態を検討している。耳管開放症を合併した感音難聴症例の耳閉塞感，自声強聴の中には治療的診断により軽減する症例が多くそれらの原因が耳管開放症に由来することが理解された。また感音難聴症例で補聴器が合わない一つの理由として耳管開放症の関与が推測された。

宇宙開発事業団筑波宇宙センターに設置されている直線加速度負荷を用いて耳石機能と姿勢制御との関係を解析する研究を行った。直線加速度負荷により明らかに姿勢と歩行に大きな変化をもたらすことがわかり重要な研究テーマとなることを示した。また宇宙環境利用推進センターのフロンティア共同研究により，航空機を用いた無重力飛行実験で無重力状態で人間の姿勢や上肢の筋肉運動に変化を与えるデータが得られ，耳石機能が姿勢や筋肉運動に関与する可能性を示した。さらに精神神経科の共同研究として動揺病と睡眠との関係を研究し睡眠の有無が動揺病の症状の改善に関与するデータが得られた。

また麻酔科と精神神経科と耳鼻咽喉科との共同研究により、超短時間作動性のプロポフォールを用いて麻酔後の回復過程を眼振計と動的平衡機能を電気眼振計と足圧センサーと3次元画像解析装置により、麻酔からの覚醒状態を詳細に研究することを開始した。

II. 鼻科領域

慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術後の術後経過を他覚的所見(内視鏡所見, 組織科学的所見, 副鼻腔繊毛機能)と自覚症状における改善度を長期的に検討し、同時に慢性副鼻腔炎の一般的臨床的評価法として重症度分類を試みている。また内視鏡下の minimum invasive surgery として、篩骨洞経由下垂体腫瘍摘出術, 経鼻内的眼窩内病変へのアプローチ, 小児副鼻腔炎の検討やシェーバメスの上顎洞病変処置への応用や、コンピュータを用いたナビゲーションシステムの使用を試みている。さらに難治性副鼻腔炎の病態把握のため、内視鏡による病態分類, 好酸球顆粒蛋白の ECP の関与, 好酸球を単離培養し種々のサイトカイン, ケモカインを研究している。副鼻腔炎時の呼吸粘膜や嗅粘膜の病態と複合糖質との関連を人と兎やラット実験的副鼻腔炎において検討している。さらに副鼻腔粘膜の換気について兎や人を用い、炎症時の粘膜障害の一因として検討している。

「スギ花粉症克服に向けた総合的研究に関する調査」のテーマで科学技術振興調整費の申請を行い平成9年3月承認され、今後3年間継続予定である。「スギ花粉症の発症・増悪メカニズムの解明に関する調査班」の班長として当教室の遠藤が担当した。

実験的研究として 1) 変性スギ花粉エキスの研究: 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。2) 減感作療法の T 細胞に与える影響: アレルゲン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。3) ヒノキ花粉とスギ花粉の共通抗原性: ヒノキ花粉の主要アレルゲンとスギ花粉の主要アレルゲン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。

疫学調査として3月に宮崎県で行い、特に寄生虫感染が polyclonal に IgE 抗体産生を増強し、また花粉症やアレルギー性鼻炎の有病率を増加させることが認められた。

インターネットホームページを開設: 平成9年2月より「慈恵医大耳鼻科の花粉症のページ」を開き、

シーズン中に 39,000 件のアクセスを記録した。

III. 頭頸部腫瘍領域

治療後の残存機能を重視した手術法を含めた治療の開発を行っている。特に下咽頭癌においては喉頭機能を温存して下咽頭部分切除を行い血管吻合による遊離皮弁を利用した再建術の確立をめざしている。また早期の喉頭癌や舌癌などでは放射線やレーザー手術により良い結果を得ている。

また抗癌剤における多剤耐性株の出現は治療上非常に問題となる。これまでの研究結果によれば、抗癌剤を投与すると癌細胞はアポトーシスを起こすが、この系において ICE like protease (caspase) の活性が上がる事が判明した。さらに薬剤耐性株においてはアポトーシス抑制遺伝子である BclxL の発現が亢進しており、この BclxL がチトクローム C のミトコンドリアから細胞質への移行を阻害することにより、抗癌剤によるアポトーシスが抑制されることを報告した。現在は臨床検体を用いたこれらの応用研究を開始しており、抗癌剤多剤耐性の克服を目指している。

IV. 音声、嚥下機能に関する研究

1) 音声外科: 一側反回神経麻痺に対する外来でのアテロコラーゲン声帯内注入について、犬を用いた実験を行い、組織内でのコラーゲンの経時的変化、再注入における拡散・吸収について研究した。臨床的には注入前後で音声機能検査を行い、嚙声の改善度と注入量・部位・回数との関連について検討している。また声門下腔からのアプローチによる声門後部・下部病変の処置を行う新しい手術方法について、犬を用いた実験を行い、その妥当性を検討している。

2) 嚥下: 臨床的研究として、X線透視と圧測定、筋電図の同時記録検査を行い咽頭期嚥下の動態解析を行っている。またより簡便な検査として、ファイバースコープによる喉頭・下咽頭所見の観察から潜在性誤嚥性肺炎の診断を試みている。

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(鼻手術、咽頭形成・拡大)、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。

研究業績

I. 原著論文

1. 耳科学関係

- 1) Moriyama H, Kojima H, Shiwa M, Tanaka H, Fujiwara T. How retraction pocket (adhesion) progresses to pars tensa cholesteatoma. Proceedings of the 5th International Conference on Cholesteatoma and Mastoid Surgery 1997; 301-5.
 - 2) Aoki K, Mitani Y, Hamada Y, Moriyama H. Relation between the growth rate of mastoid cells and the volume in the middle ear cavity in cases of otitis media with effusion. Proceedings of the 5th International Conference on Cholesteatoma and Mastoid Surgery 1997; 212-7.
 - 3) 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 Mastoid Surgery 1997; 124-7.
 - 4) Tanaka Y, Shiwa M, Kojima H, Moriyama H. A study on epidermal proliferation ability in cholesteatoma. Laryngoscope 1998; 108: 537-42.
 - 5) Kojima H, Tanaka Y, Tanaka T, Shiwa M, Kamide Y, Moriyama H. Cell proliferation and apoptosis in human middle ear cholesteatoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 261-4.
 - 6) 青木和博. 中耳炎(経耳管性の感染と中耳粘膜病変). 耳鼻 1997; 43: 273-8.
 - 7) 小島博己. 真珠腫・上皮増殖とサイトカイン. Otol Jpn 1997; 7: 149-57.
 - 8) 吉田 茂, 石井正則, 添田一弘, 森山 寛, 関口千春(宇宙開発事業団), 五十嵐真(日大総合科学研究所). コリオリ刺激と宇宙空間. Equilibrium Res 1997; 56: 148-9.
- #### 2. 鼻科学関係
- 1) 深見雅也, 浅井和康, 柳 清, 島田千恵子, 飯田 誠, 森山 寛. 術中所見より見た慢性副鼻腔炎の病態分類. 耳展 1997; 40: 150-4.
 - 2) 春名眞一, 小沢 仁, 春名裕恵, 並木徳之, 松脇由典, 吉見充徳(同愛記念病院) ほか. 内視鏡下鼻内手術後の鼻ネブライザー療法について—エリスロマイシンネブライザー療法の試用. 耳展 1997; 40: 206-11.
 - 3) 春名眞一, 吉見充徳(同愛記念病院), 小沢 仁, 春名裕恵, 深見雅也, 森山 寛. 前鼻, 後鼻内視鏡検査—鼻副鼻腔炎における後部鼻腔所見の有用性について. 耳鼻 1998; 44: 99-104.
 - 4) 春名眞一. 幼小児副鼻腔炎の手術療法—内視鏡下

鼻内手術. 日鼻誌 1998; 37: 25.

- 5) 柳 清, 森山 寛, 深見雅也, 浅井和康, 飯田 誠, 吉川 衛, ほか. 内視鏡下鼻内手術における上顎洞粘膜の処置と治癒過程. 日鼻誌 1997; 36: 155-61.
 - 6) 柳 清. 慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術の予後に関する研究. 耳展 1998; 41: 15-37.
 - 7) 吉川 衛, 深見雅也, 柳 清, 浅井和康, 飯田 誠, 森山 寛. 鼻副鼻腔乳頭腫に対する内視鏡下鼻内手術の適応と限界. 耳展 1997; 40: 411-5.
 - 8) 飯田 誠, 深見雅也, 鴻 信義, 吉川 衛, 浅井和康, 柳 清 ほか. 鼻茸上皮の形態的变化と PCNA. 耳展 1998; 41: 115-20.
 - 9) 野原 修, 今井 透, 遠藤朝彦, 実吉健策, 大森剛哉, 斉藤三郎 ほか. スギ花粉粒子の形態的变化と主要抗原の溶出との関係. アレルギー 1997; 46: 1235-42.
 - 10) 野原 修, 今井 透, 遠藤朝彦, 永倉仁史, 小野幹夫, 小沢 仁 ほか. スギ・ヒノキ花粉の共通抗原性における Cry j 2 の関与. 耳鼻免疫アレルギー 1998; 16: 26-32.
- #### 3. その他
- 1) 加藤孝邦, 島田士郎. 舌・口腔癌の再建術後の機能と形態. 頭頸部外科 1997; 7: 105-11.
 - 2) 歌橋弘哉, 富谷義徳, 田中康広, 波多野篤, 加藤孝邦, 森山 寛. 鼻・副鼻腔原発移行上皮癌の 4 症例. 頭頸部腫瘍 1997; 23: 79-83.
 - 3) 伊藤裕之, 加藤孝邦. 摂食・嚥下障害への耳鼻咽喉科的アプローチ. J Clin Rehabil 1997; 16: 647-52.
 - 4) 伊藤裕之, 加藤孝邦. 嚥下障害に対する機能訓練の有効性の検討. 音声言語医学 1997; 38: 385-9.
 - 5) 飯田 実, 石井正則, 秋山香織, 辻 富彦, 吉田 茂. 口蓋扁桃摘出後 4 日目に大量出血を来した 1 症例. 耳展 1998; 41: 151-3.
 - 6) 富谷義徳. 頭頸部悪性腫瘍患者手術後の白血球貪食機能に関する研究. 耳展 1997; 40: 395-410.
 - 7) 千葉伸太郎, 足川哲夫, 徳永雅一, 林 成彦, 森山 寛. 小児の扁桃肥大による睡眠呼吸障害と睡眠時の成長ホルモン分泌. 口咽科 1997; 9: 443-51.
 - 8) 千葉伸太郎, 足川哲夫, 徳永雅一, 林 成彦, 森山 寛. 治療により睡眠時の成長ホルモン分泌が著明に増加した閉塞性睡眠時無呼吸症候群の 1 症例. 耳展 1997; 40: 640-7.
 - 9) 千葉伸太郎, 足川哲夫, 徳永雅一, 宮崎日出海, 森山 寛. 小児の adenotonsillectomy 術前後の睡眠時の成長ホルモン分泌の変化と睡眠時呼吸障害との関係. 耳展 1998; 41: 48-53.
 - 10) 添田一弘, 柳 清, 内田 豊, 飯田 誠, 菊池康隆. 右耳下部に発生した石灰化上皮腫の 1 症例. 耳展 1997; 40: 329-33.

II. 総 説

- 1) 森山 寛. 症状から見た耳鼻咽喉科・頭頸部外科シリーズ: 鼻閉. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 1997; 69: 337-42.
- 2) 森山 寛. 副鼻腔手術と後療法. 耳鼻咽喉科診療 Q & A 1997; 69: 46-7.
- 3) 森山 寛. 鼻・副鼻腔の術後出血. JOHNS 1997; 13: 1061-4.
- 4) 森山 寛. 鼻・癒着性中耳炎の治療. JOHNS 1997; 13: 1175-9.
- 5) 森山 寛. 慢性副鼻腔炎における治療と対策. Modern Medicine 1997; 4: 120-2.
- 6) 森山 寛. ESS の合併症. 専門医通信 1998; 55: 10-1
- 7) 青木和博. 耳痛, 耳漏. 小児科診療 1997; 60(増刊: 症候からみた小児の診断学): 261-4.
- 8) 春名眞一. 小児副鼻腔炎へのマクロライド系抗生物質少量長期投与. 臨床と薬物治療 1997; 16: 735-7.
- 9) 山口展正. Floppy tube. 耳鼻咽喉科 Q & A 1997; 27: 51-2.

III. 学会発表

- 1) Moriyama H. (Plenary Session: Revision in Sinus Surgery) Mucosal prevention-dose it make a difference?. Cottle International Rhinology Centennial & XVI ISIAN. Philadelphia. June.
- 2) Haruna S, Ozawa M, Asai K, Yanagi K, Yoshimi M (Doai Hospital), Moriyama H. Endoscopic sinus surgery for pediatric sinusitis. Cottle International Rhinology Centennial & XVI ISIAN. Philadelphia. June.
- 3) Tsuji T, Yamaguchi N, Moriyama H. Eustachian tube function of adhesive otitis media. 3rd Extraordinary International Symposium on Recent Advance in Otitis Media. Copenhagen. June.
- 4) Moriyama H. (Instructional course: FESS; What is New?) Mucosal preservation and post-operative healing. 101st AAO-HNS. San Francisco. Sep.
- 5) Moriwaki H, Chiba S, Ashikawa T, Moriyama H. Growth hormone secretion during sleep in children with severe snoring. 5th World Congress on Sleep Apnea. Germany. Sep.
- 6) 森山 寛, 小島博己, 辻 富彦, 青木和博. 真珠腫の進展範囲と術式ならびに術後所見. 第7回日本耳科学会. 高知. 10月.
- 7) 青木和博, 三谷幸恵, 辻 富彦, 濱田幸雄, 歌橋弘哉, 森山 寛. 小児滲出性中耳炎例における含気腔全圧の変化. 第7回日本耳科学会. 高知. 10月.

- 8) 田中康広, 小島博己, 志和成紀, 藤原朋樹, 宮崎日出海, 上出洋介 ほか. 真珠腫上皮の性格について—上皮増殖と細胞周期からの検討. 第7回日本耳科学会. 高知. 10月.
- 9) Moriyama H. Endoscopic endonasal sinus surgery; Techniques and post-operative healings. 2nd Asian Reseach Symposium in Rhinology & XIV Congress of the Korean Rhinologic Society. Seoul. Nov.
- 10) Haruna S, Fukami M, Yanagi K, Moriyama H. Gylcoconjugates of olfactory mucosa in humans and rabbits. 2nd Asian Reseach Symposium in Rhinology & XIV Congress of the Korean Rhinologic Society. Seoul. Nov.
- 11) Yanagi K. Operative method and healing process of maxillary sinus mucosa in the endoscopic sinus surgery. 2nd Asian Reseach Symposium in Rhinology & XIV Congress of the Korean Rhinologic Society. Seoul. Nov.
- 12) 春名眞一. (臨床問題懇話会シンポジウム: 幼小児副鼻腔炎の手術療法)内視鏡下鼻内手術. 第36回日本鼻科学会. 東京. 11月.
- 13) 加藤孝邦, 大川康彦*, 大越裕文*, 宮崎 寛*, 野口淑子*, 加地正伸* (*日本航空) ほか. 民間航空機乗務員の聴力障害. 第43回日本宇宙航空環境医学会. 横浜. 11月.
- 14) 中島庸也, 富谷義徳, 森山 寛, 富田寛(日大) ほか13大学. 慢性副鼻腔炎に対するLVFXの有効性の検討. 第36回日本鼻科学会. 東京. 11月.
- 15) 添田一弘, 石井正則, 五十嵐真(日大総合科学研究所), 水田啓介*, 宮田英雄* (*岐阜大学), 須藤正道. 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2報 roll 方向の刺激について). 第43回日本宇宙航空環境医学会. 横浜. 11月.
- 16) Moriyama H. (Symposium: ESS for chronic sinusitis) Mucosal prevention and post-operative healing. 4th Taiwan-Japan Otolaryngology Head and Neck Surgery Conference. Taipei. Dec.
- 17) 森山 寛. (シンポジウム: 鼓室形成術—歴史と展望)慢性中耳炎の病態と術式の選択. 第8回日本頭頸部外科学会. 大阪. 1月.
- 18) 青木和博, 小島博己, 八代利伸, 森山 寛. 真珠腫に対する内視鏡下中耳手術の応用. 第8回日本頭頸部外科学会. 大阪. 1月.
- 19) 春名眞一. (教育パネル) 経鼻的内視鏡下下垂体腫瘍摘出術. 第8回日本頭頸部外科学会. 大阪. 1月.
- 20) 石井正則, 秋山香織, 吉田 茂, 八代利伸, 金田健作, 小林直樹 ほか. 動揺病における非同期状態について. 第2回日本平衡神経科学会. 東京. 2月.

IV. 著 書

- 1) 森山 寛, 中耳疾患, 神崎 仁編, TEXT 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, 東京: 南山堂; 1997. p. 113-21.
- 2) 森山 寛, 頭部, 顔面の症候; 鼻閉, 亀山正邦, 亀田治男, 高久史鷹, 阿部令彦編, 今日の診断指針(第4版), 東京: 医学書院; 1997. p. 180-1.
- 3) 石井正則, 耳性めまいー日常診療でみられるめまいとその注意点 中林治夫編, よくわかる頭痛, めまい, しびれ, 東京: メディカルコア; 1997. p. 437-41.

V. その他

- 1) 森山 寛, 第36回日本鼻科学会会長, 東京, 11月.
- 2) 柳 清, シェーバーメスを利用して内視鏡下に難治性上顎洞病変を治療する試み, 内視鏡医学研究振興財団 研究助成
- 3) 遠藤朝彦 ほか, 科学技術庁委託研究「スギ花粉症克服に向けた総合研究」

麻 醉 科 学 講 座

教授: 天木 嘉清	筋弛緩薬, 伝達麻酔
教授: 谷藤 泰正	MAC, 肝・腎障害
助教授: 根津 武彦	集中治療, 心臓麻酔
助教授: 佐竹 司	呼吸・循環管理
講師: 熊谷 雅人	硬膜外麻酔
講師: 羽尻 裕美	ペインクリニック

研 究 概 要

I. 吸入麻酔薬の脊髄運動ニューロンに及ぼす影響

この研究は手術患者の脊髄神経の運動ニューロンの働きが吸入麻酔下でどのように影響を受けるか, これを検討するための基礎実験として行われた。ラットを気管内挿管し, セボフルラン吸入, 呼気ガスで濃度を感知し, 濃度調節を行う。ニューロンの働きをみるために脛骨神経に電気刺激を与え, それに対する誘発筋電図を肢の先端に置いた電極より導出した。脊髄を介して生ずる F 波を追いかけて, これを中枢性運動ニューロンの活動指標とした。セボフルランの濃度を 0.6 より 1.5 MAC まで変化させると濃度依存性に F 波高は減少した。この実験結果から吸入麻酔薬による中枢性の筋弛緩効果の情報を得るには末梢神経刺激による刺激によって生じる誘発筋電図の F 波の変化が良い指標になることが判明した。

II. 高齢者におけるベクロニウムの筋弛緩効果の検討

加齢による様々な生理学的変化や神経筋接合部における感受性の変化がベクロニウムの筋弛緩効果にどのように影響を及ぼすかを高齢者と若年者に分けて比較検討した。ED50, ED95 は高齢者と若年者との間で有意差はなかった。また, 回復時間は高齢者で有意に延長していたが, 高齢者では心拍出量の低下, 内臓への血流の低下, 腎機能の低下など, Hemodynamic change があり, Plasma clearance の低下によるものと考えられる。このことによりベクロニウムの初回ブロック形成には高齢者でも若年者と同じ量が必要である。また, 連続投与では回復時間が高齢者において有意に延長する。

III. セボフルランおよびイソフルラン麻酔下のラット横隔神経遠心性発射活動における CO₂ 応答と麻酔深度の影響

吸気相に一致した横隔神経遠心性発射活動の観察

により中枢性呼吸運動調節機能を評価することができる。これらの現象を用いて、end-tidal CO₂ pressure の変化と、また揮発性吸入麻酔剤の肺胞濃度の変化がこの発射活動にどのような影響を与えるかを調べ、揮発性吸入麻酔剤の中枢性呼吸抑制パターンを明らかにしようとするものである。

SD rats の雄を、イソフルラン群、セボフルラン群の 2 群に分け、気管切開を施行し人工呼吸器に接続した。頸部で両側迷走神経を切断後、一側の横隔神経末梢を切断し、中枢側を双極白金電極にのせ遠心性発射活動を導出した。麻酔深度を固定し、PetCO₂ を変化させて横隔神経遠心性発射活動の CO₂ 応答を観察した。次に PetCO₂ を固定し、吸入麻酔濃度を変化させて発射活動の麻酔深度による影響を観察した。

結果 (1) セボフルランよりもイソフルランの方が CO₂ 換気応答を抑制する作用が強い。(2) セボフルランよりもイソフルランの方が分時換気量の抑制が強くいずれも麻酔剤の濃度上昇とともに強い呼吸抑制作用を示した。(3) 両薬剤の呼吸制御における呼吸リズム形成機構とパターン形成機構に対する影響の様式には、違いがあるものと思われた。

IV. 全身麻酔中の耐糖能およびインスリン投与の影響

経静脈内ブドウ糖負荷試験を用いて、胃切除術中の耐糖能を吸入麻酔法とプロポフォール麻酔法と比較した。プロポフォール麻酔法ではイソフルラン、セボフルラン麻酔よりインスリン分泌能および糖利用能とも高値を示した。これは併用したフェンタニールにより手術侵襲がブロックされたためとも考えられたが、カテコラミンの変動は吸入麻酔法とプロポフォール麻酔で差はなかったため、プロポフォール麻酔ではインスリン分泌能および糖利用能の障害が少ないと考えられた。

インスリンを微量投与したときの血糖値およびインスリンの変動について検討した。インスリンの微量投与で、血中インスリン濃度は非投与に比べ有意に増加したが血糖値の変動は正常範囲内であった。これはセボフルランの MAC を変化させてもプロポフォール麻酔でも同様であった。

V. 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

当研究室では in vitro のラット脳溶解性 GC 分画において、NO と吸入麻酔薬の競合作用の可能性について示し、in vivo においては選択的グアニレート

サイクレス (GC) 活性抑制物質である methylene blue (MB) の脳室内投与によりセボフルラン、イソフルラン MAC の低下を示し、麻酔の深度と脳内 c-GMP 量とに相関関係があることを示した。このことより、イソフルラン、セボフルランの 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。脊髄での NO-cGMP 系は疼痛制御に関与しており、MB の脳室内投与によるセボフルラン MAC の低下は脊髄レベルでの c-GMP 産生量低下も考えられたが、MB の脳室内単独投与又はセボフルラン単独麻酔による脊髄の c-GMP 量変化は認められなかった。そのため、MB の脳室内投与によるセボフルラン MAC の低下は脊髄レベルでの c-GMP 量に連関した抑制ではなく脳内での抑制が示唆された。

VI. 経食道心エコー法による冠動脈バイパス術の冠静脈洞血流に及ぼす影響の検討

冠動脈バイパス術の手術を予定された患者 25 名を対象とした。麻酔はフェンタニール、ドルミカム、ベクロニウムバランス麻酔で行った。麻酔導入後経食道心エコーを用い、人工心肺 (CPB) 開始前にコントロールとして、冠静脈洞血流速度 (FV)、その時間積分値 (TVI)、冠静脈洞経 (CSD) を計測し、同時に心拍数 (HR)、血圧、心係数 (CI) 及び拡張期肺動脈圧 (PAD) を測定した。CPB 下で冠動脈バイパス術を施行し、CPB 離脱後、同様の心機能諸量を計測した。

結果は CPB 離脱後 FV、TVI、HR、CI は有意に増加し、血圧は有意に低下した。PAD 及び CSD は有意な変化は認められなかった。

今回の結果は冠動脈バイパス術を施行し、冠動脈に流れる血流が増加した結果、冠静脈洞に流れてくる血流も増加したため FV、TVI は増加したと考えられた。そして、心筋虚血を起こしていた部位にも血流が再開され、心機能が改善し、血圧がコントロールの時より低いにも関わらず CI は増加したのだと考えられた。今回の結果より、TEE は冠静脈洞血流をモニターすることによって間接的に冠動脈血流をモニターし、冠動脈バイパス術の良否の評価を麻酔中にできる可能性があることが示唆された。

VII. Neuropathic pain に対するメキシレチンの効果

neuropathic pain に対し、経口投与可能なメキシレチンが使用されるようになった。メキシレチンは損傷神経線維、神経節、脊髄後角の広作動域ニューロンなどの異常な活動電位を抑制することによって

鎮痛効果を表すと考えられている。帯状疱疹後神経痛、カウザルギーなどに積極的にメキシレチン投与を行ってきた。メキシレチンの適応はリドカイン点滴静注テストの効果により決定し、抗不整脈作用を表すと考えられる量を投与している。長期投与されている患者の投与量、血中濃度、鎮痛効果およびリドカイン点滴静注テストの関係を検討した。メキシレチンの血中濃度と鎮痛効果は必ずしも相関せず、リドカイン点滴静注テストの結果がより重要であった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Toyota S, Kaneko M, Kumagai M, Amaki Y. Hemodynamic evaluation of pancuronium and vecuronium by transesophageal echocardiography. *J Anesthesia* 1997; 11: 167-9.
- 2) Nishiyama M, Yanbe Y (St. Luke's International Hospital). Effects of pretreatment with magnesium on muscle relaxation and cardiovascular responses in tracheal intubation using the priming principle for vecuronium. *J Anesthesia* 1997; 11: 18-21.
- 3) 西山美鈴. 肝機能を指標とした硬膜外麻酔法の検討. *麻酔* 1997; 46: 743-9.
- 4) 西山美鈴, 羽尻裕美. 肩関節周囲炎に対するマニプレーションと頸部神経根ブロック併用の効果. *ペインクリニック* 1997; 18: 820-4.
- 5) Amaki Y, Moriyama M, Kuzuta T, Yabe K, Kaneko M. Comparison of sprotte and quincke needles with respect to spinal fluid leakage using artificial spinal cord. *J Anesthesia* 1997; 11: 288-91.
- 6) 佐々木信嘉, 谷藤泰正. Glenn 手術後の肺梗塞. *臨床麻酔* 1997; 21: 1881-2.
- 7) Takinami M. Dose-dependent effects of sevoflurane and isoflurane on the CO₂ responses of the phrenic nerve activities in rats. *Jikeikai Med J* 1997; 44: 149-60.
- 8) Toyota S, Amaki Y. Hemodynamic evaluation of the prone position by transesophageal echocardiography. *J Clin Anesth* 1998; 10: 32-5.
- 9) 森山道彦, Ahmed AAK. ネオスチグミンによる神経筋ブロックからの離脱に及ぼす吸入麻酔薬の影響. *慈恵医大誌* 1998; 113: 17-22.

II. 総説

- 1) 天木嘉清. 産科婦人科基本手術; 術前術後の管理;

- 婦人科手術と全身管理. *産婦人科治療* 1997; 74: 535-8.
- 2) 羽尻裕美. 透視下腕神経叢ブロック. *ペインクリニック* 1997; 18: 323-7.
- 3) 三尾 寧, 谷藤泰正. ラリngoマイクロサージャリーの麻酔. *耳鼻咽喉科展望* 1997; 40: 211-6.
- 4) 小野沢裕史, 上出正之, 佐藤友紀, 藤原千江子. 新しい気道確保法, ラリngelmaskエアウェイ. *厚木病院医誌* 1996; 17: 15-21.
- 5) 佐々木信嘉. 食道, 気道異物の麻酔. *耳鼻咽喉科展望* 1997; 40: 334-8.
- 6) 田中正史, 森山道彦, 谷藤泰正. 新しい気道確保手技 (エアウェイマネージメント). *耳鼻咽喉科展望* 1997; 40: 444-9.

III. 学会発表

- 1) 天木嘉清, 葛田憲道, 庄司和広, 和田隆子, Ahmed Ashraf. セボフルラン麻酔の中枢性筋弛緩作用の研究. 第44回日本麻酔学会総会. 新潟市. 4月.
- 2) 西山美鈴, 羽尻裕美, 赤井良太, 福田国彦. 腕神経叢ブロック肋骨上法の確立とそのための画像解析. 第44回日本麻酔学会総会. 新潟市. 4月.
- 3) 葛田憲道, 久賀 太, 庄司和広, 森山道彦, 田中正史, 谷藤泰正. 糖負荷試験による高齢者の術中耐糖能の評価. 第44回日本麻酔学会総会. 新潟市. 4月.
- 4) 鳥海和弘, 矢部恵子, 庄司和広, 久賀 太, 安田信彦, 谷藤泰正. セボフルランおよびイソフルラン麻酔からの覚醒遅延に導入薬が与える影響についての血漿濃度からの検討. 第44回日本麻酔学会総会. 新潟市. 4月.
- 5) 張替優子, 葛田憲道, 鳥海和弘, 田中正史, 安田信彦, 谷藤泰正. プロポフォールの耐糖能に与える影響. 第44回日本麻酔学会総会. 新潟市. 4月.
- 6) 近藤一郎, 久賀 太, 正木英二, 天木嘉清. グアニレートサイクレス抑制物質(メチレンブルー)のセボフルラン MAC に与える影響. 第44回日本麻酔学会総会. 新潟市. 4月.
- 7) 生田目英樹, 久賀 太, 矢部恵子, 森山道彦, 田中正史, 谷藤泰正. トリメタファン, プロスタグランジンとニトログリセリンによる低血圧麻酔が腎機能に与える影響. 第44回日本麻酔学会総会. 新潟市. 4月.
- 8) 矢部恵子, 豊田茂芳, 羽尻裕美, 天木嘉清, 関啓子, 益田昭吾. 星状神経節ブロックの好中球貪食能へ及ぼす影響. 第44回日本麻酔学会総会. 新潟市. 4月.
- 9) 小野沢裕史, 瀧浪将典, 加賀谷 慎, 上出正之, 谷藤泰正. 高度気管狭窄に対する人工心肺を用いた麻酔管理. 第44回日本麻酔学会総会. 新潟市. 4月.
- 10) Amaki Y. (招待講演) MUSCLE RELAXANTS —Clinical assessment of neuromuscular block—.

All Africa Anaesthetic Congress '97. Harare. April.

- 11) 葛田憲道, 大竹知子, 瀧浪將典, 熊谷雅人, 天木嘉清. 筋弛緩薬の回復過程及び回復室における残存効果の検討. 第19回日本麻酔・薬理学会総会. 東京. 6月.
- 12) 西山美鈴, 羽尻裕美, 湯田康正. 片頭痛および緊張型頭痛における神経ブロック療法の効果. 第31回日本ペインクリニック学会総会. 東京. 7月.
- 13) Amaki Y, Ahmed AAK, Takinami M, Niwa H. Can sevoflurane induce complete relaxation of abdominal muscle? 6th International Neuromuscular Meeting. Paris. August.
- 14) 久賀 太, 齋藤洋一, 瀧浪將典, 安藤智美, 大竹知子, 熊谷雅人 ほか. 心不全を契機にして穿刺後4日目に硬膜外血腫を呈した症例. 第2回日本心臓血管麻酔学会. 札幌. 9月.
- 15) Ahmed AAK, Takinami M, Amaki Y. Correlation of abdominal muscle tension during sevoflurane anesthesia to twitch depression by vecuronium during NLA anesthesia in rats. 1997 American Society of Anesthesiologists. San Diego. October.
- 16) 大石恭子, 鳥海和弘, 田中正史, 谷藤泰正. プロポフォル長時間麻酔における血中濃度の推移. 第17回日本臨床麻酔学会総会. 北九州. 11月.
- 17) 大竹知子, 鈴木 裕, 長沼恵子, 熊谷雅人, 羽尻裕美. 癌末期在宅管理のアプローチ. 第17回日本臨床麻酔学会総会. 北九州. 11月.
- 18) 葛田憲道, 赤井良太, 長沼恵子, 根津武彦. 人工換気中ドパミンの使用が血液ガスに及ぼす影響について. 第17回日本臨床麻酔学会総会. 北九州. 11月.
- 19) 丹羽晴久, 大竹知子, 瀧浪將典, 熊谷雅人, 天木嘉清. 高齢者におけるベクロニウムの筋弛緩効果の検討. 第10回老年麻酔学会. 東京. 2月.
- 20) Toyota S, Amaki Y. Measurement of coronary sinus flow using transesophageal echocardiography undergoing coronary artery bypass grafting. The 72th International Anesthesia Research Society. Orlando. March.

V. その他

- 1) 熊谷雅人, 丹羽晴久, 大竹知子, 瀧浪將典, 天木嘉清. イソフルレンによって術中劇症型の悪性高熱症を呈した症例. 麻酔と蘇生 1998; 33: 43-6.
- 2) 田中正史, 生田目英樹, 森山道彦, 瀧浪將典, 加賀谷慎, 谷藤泰正. Beckwith-Wiedemann 症候群の舌部分切除の麻酔経験. 臨床麻酔 1997; 21: 1761-2.
- 3) 佐々木信嘉, 宮坂勝之 (国立小児病院), 谷藤泰正. 先天性心疾患において経食道心エコーが有用であった一症例. Cardiovascular Anesthesia 1997; 1: 34-5.

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 佐平 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: 杉本 淳 リハビリテーション医学一般, 神経・筋疾患, 運動生理

研究概要

I. 廃用性筋萎縮に関する基礎的研究

当教室ではラットを用いて廃用性筋萎縮の病態, 加齢の影響, 運動効果などについて研究を続けてきた。本年度の研究課題の一つは骨格筋の損傷-修復過程について若齢期ラット及び老齢期ラットの比較であった。両群を麻酔下に足関節の屈筋群に遠心性収縮を行わせたところ, いずれの群も血漿のCPKデータや筋重量から筋の損傷がみられたが, その回復過程は時間的にも組織学的にも有意差なく, その結果, 老齢前期あるいは老齢初期段階では, 筋損傷を誘発するような刺激に対しても高い適応力を保持している可能性が示唆された。また生後3週齢と16週齢のラット足底筋のtype II D/X 線維比率, 酸化系代謝能力, 収縮特性を調べ, type II D/X 線維の発育変化と機能的役割を検討した結果, 発育に伴うtype II D/X 線維比率の変化は単収縮・弛緩時間には影響しないこと, また最も酸化能力の低いtype II D 線維比率が減少したにも関わらず, 疲労耐性は低下したことから疲労耐性に関しては, 筋線維タイプ特異的な酸化系代謝能力の低下と関係することが示唆された。また, 老齢ラットにおいて廃用性筋萎縮を行わせた後, 等尺性運動負荷を行わせたところ, その筋萎縮を抑制できることが判明し, 老齢期であっても廃用性筋萎縮の抑制法として運動の有用性が示唆された。

II. 歩行分析に関する研究

前年は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, 妥当性について研究した。本年はこれらを臨床に応用した。すなわちパーキンソン病患者の歩行について計測したところ, その骨盤の特に水平面での回旋運動が極端に低下して

いた。それは、Yahr の臨床分類と相関した。パーキンソン病では、正常歩行で観察される上肢帯と骨盤帯の水平面での対角線の逆方向の動きが消失し、体幹の分離が非常に不良であった。しかし、水平面の異常運動に比べ、矢状面、冠状面の運動は正常歩行とパターンの上での差異はなかった。今後はさらに本機器を歩行以外の運動解析にも用いていく予定である。

III. 身体活動量の測定

リハビリテーション対象患者に対し身体活動量を知ることはリハ指導、生活指導を行う上で重要である。そこで3次元加速度計(Actinograph)を用いて日中活動量を測定したところ、本測定器は実際の行動記録とよく相関することが判明した。そこで実際に脳卒中患者に対し装着し、さらに自律神経機能の一指標となる心拍数変動をその周波数解析を行なうことにより調査したところ、身体活動増加時に心拍数の増加傾向があり、また夜間帯に副交感神経系が強く緊張する傾向が明かとなった。3次元加速度計は、今後身体活動量を推定する上で、有用な手段となりうると思われた。

IV. 骨代謝に関する研究

基礎実験では、骨密度の増加に効果的といわれる走行負荷を長期間老齢期ラットに対して行い、若齢期ラットと同様の効果が得られるかどうかを検討したところ、10週間の運動負荷を加えることにより老齢期ラットにおいても若齢期ラット同様、骨密度の増加が観察された。また臨床研究として腰痛に対する腰痛体操の効果を骨密度検査およびエコーによる腹筋厚測定にて評価した。骨密度の変化はなかったものの全例腰痛は軽減し、腹筋厚はそれにとまって増加し、腰痛体操の効果が実証された。健常高齢者を対象に、背臥位にて下肢を伸ばすときの等尺性張力を測定し、骨密度との関連を検討したところ、下肢伸展筋力は膝角度15度のとき男性で体重の3.5倍、女性で2.5倍と最大値を示した。女性で体重と骨密度、最大下肢伸展筋力と大腿骨頸部骨密度に相関を認め、下肢伸展筋力は立位・歩行・階段昇降の筋力的予後予測の指標となると考えられた。大腿骨頸部骨密度は体重、下肢伸展筋力と相関した。

V. 脳障害に関する研究

1. 機能回復についての研究

脳卒中による片麻痺を初期評価することで、その予後を正確に推定することは重要である。片麻痺の

程度はBrunnstrom stage (Br. st.)にて評価するのが一般的であるが、280名の脳卒中患者を対象に調査したところ、初期評価時Br. st. 1群(重度麻痺)の回復は悪く、Br. st. 2群以上で良好な回復がみられた。上肢の回復は下肢に比し悪かった。視床障害では回復が比較的良好であった。Br. st. 1群で、広範な中大脳動脈の障害、または基底核障害では麻痺の回復は不良であった。一方経頭蓋的に磁気刺激を行い、手掌から交感神経皮膚反応(SSR)を記録し、その病巣の範囲や予後を推定した。明らかに麻痺側やさらに病巣の大きい例ではその振幅は小さく、潜時も延長する傾向がみられた。本手技は片麻痺患者の予後推定に対し有力な手段になりうると考えられた。また脳卒中患者の大腿筋萎縮の程度をCTで検討したところ、大腿四頭筋は膝屈筋群、内転筋群に比べ正常筋組織の割合が高く、麻痺側は非麻痺側に比べ正常筋組織の割合は男性で10%程度、女性で15%程度低値であった。発症後1年以上経過した女性患者では、非麻痺側の筋萎縮の存在も示唆された。

2. 失語症の治療についての研究

前年に引き続き、パソコンを用いた全体構造法に基ずく失語症リハビリテーション支援機器の開発とその効果について検討した。慢性期失語症患者52例について本方法にて失語症訓練を実施したところ、現職社会復帰9例、言語自立までの顕著な改善15例、改善13例、非改善15例で改善以上が71.2%であった。本法の効果は適切な刺激が設定されれば、失語症者の脳は自ら構造化にむけて働き出す力があることを示していると考えられた。本機器は個人の在宅訓練はもちろん、病院の言語訓練そのものとして、集団訓練用としてさまざまな方面で使用可能であることが判明した。

3. 高次脳機能障害についての研究

重症脳外傷者はたとえ身体面で自立しても知的機能障害が残存し社会復帰について大きな障害となる。そこで当教室では重症脳外傷者に対しウエックスラー成人知能検査を施行し、その得点と下位項目、社会復帰状況について調査してきた。その結果、全例記憶能力が重度に低下していること、言語性知能に比べ動作性知能の低下が著しいこと、動作性知能がおよそ80以上ある症例では何らかの環境整備で社会的自立が可能となること、下位項目検査では、絵画配列課題、積木課題での優劣が知的機能レベルを決定する可能性があることが明らかとなった。知的機能障害は一見してもわかりにくい側面もっている。こうした尺度は特に、脳外傷のように就職を目前にした若年齢などにはよい評価手段ではないかと

思われる。

VI. 循環機能評価についての研究

リハビリテーション対象患者の合併症として虚血性心疾患は多い。その予備能力評価やリスク管理を行ううえで、心筋シンチグラフィを中心とした研究を行っている。狭心症状を有する80症例に対し負荷心電図を行なった。また負荷心筋シンチグラフィも併せて行った結果、負荷心筋シンチグラフィは負荷心電図に比べてより鋭敏に心筋虚血を評価しうることが判明した。また心筋梗塞症亜急性期での運動負荷時の心電図ST-T変化と心筋viabilityとの関連を調べたところ、シンチグラフィにてviabilityが認められた例では、心電図上ST上昇あるいは陰性T波の正常化が認められた。

VII. その他

脳損傷後のリハにおいて嚥下障害を併発する症例も少なくない。当教室ではレントゲン透視下に、実際に嚥下の状態を食物の形態別に検査してきた。嚥下困難症例について梨状窩の形状に注目したところ、比較的広いタイプでは食塊が貯留するスペースがあり、食塊の気道への流入を一時的に防いでいると考えられ、摂食訓練を進めていく上で重要な知見であると思われた。

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, 加齢と筋力, 臨床リハ 1997; 6: 348-54.
- 2) 山内秀樹, 米本恭三. 発育期ラットにおけるtype II D/X 線維比率, 酸化系代謝能力と収縮特殊性との関係. 慈恵医大誌 1997; 112: 461-7.
- 3) 植松海雲, 米本恭三, 山内秀樹, 宮野佐年. 老齢期における廃用性筋萎縮に対する等尺性運動の効果—筋線維タイプ別の検討—. リハ医学 1997; 34: 956.
- 4) 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—後肢懸垂解除. リハ医学 1997; 34: 959.
- 5) 山内秀樹, 米本恭三. 伸張性収縮に伴う機能的初期変化とunloadingの影響. 慈恵医大誌 1997; 112: 597.

2. 歩行分析に関する研究

- 1) Kobayashi K, Gransberg L¹, Knutsson E¹, Nolen P¹. (¹Karolinska Hosp. Sweden). A new system for three-dimensional gait recording using electromagnetic tracking. Gait Posture 1997; 6: 63-75.

- 2) Watanabe S, Kobayashi K, Miyano S, Yonemoto K, Gransberg L¹, Knutsson E¹. (¹Karolinska Hosp. Sweden). An analysis of three-dimensional trunk, pelvis and leg movement in gait of normal subjects. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association (IRMA VIII). Abstracts 1997: 431.

- 3) Watanabe S, Kobayashi K, Miyano S, Yonemoto K, Gransberg L¹, Knutsson E¹. (¹Karolinska Hosp. Sweden). Trunk and pelvis movement in gait of patients with Parkinson's disease. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association (IRMA VIII) Abstracts 1997: 148.

3. 身体活動量の測定

- 1) 杉本 淳, 宮野佐年, 小林一成, 武原 格, 長谷川千恵子. 身体活動量の測定における次元加速度計の有用性. プライマリケア 1997; 20: 174.
- 2) 杉本 淳. 3次元加速度計を用いた身体活動量の測定. リハ医学 1997; 34: 715.

4. 骨代謝に関する研究

- 1) 宮野佐年, 米本恭三, 福田千晶, 猪飼哲夫, 山内秀樹. 骨粗鬆症のリハビリテーションに関する臨床ならびに基礎的研究. Osteoporosis Japan 1997; 5: 144-8.
- 2) 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 木村知行, 高田耕太郎, 高橋修(東京都リハ病院), 米本恭三 ほか. 高齢者における下肢伸展筋力と骨密度. 理学療法と物理療法 1997; 8: 121-5.

5. 脳血管障害に関する研究

① 機能回復についての研究

- 1) 宮野佐年, 小林一成, 杉本 淳, 星野寛倫, 植松海雲. 脳卒中による半身麻痺の回復予測. プライマリケア 1997; 20: 190.
- 2) 猪飼哲夫, 大熊るり, 鄭 健錫, 木村知行, 高田耕太郎, 米本恭三. 磁気刺激による脳卒中患者の交感神経皮膚反応(SSR)の検討. リハ医学 1997; 34: 686-92.

- 3) 鄭 健錫. 原発性橋出血の機能予後に関する研究. 慈恵医大誌 1998; 113: 53-62.

- 4) 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 菅原英和, 大熊るり, 鈴木 禎, 米本恭三. CT画像における脳卒中片麻痺患者の大腿部筋萎縮の検討. 臨床リハ 1997; 6: 1036-9.

② 失語症の治療についての研究

- 1) 米本恭三, 道関京子, 門脇大地, 磯野素子, 宮野佐年, 服部一郎(株式会社アニモ)ほか. 全体構造法に基づく失語症リハビリテーション機器の開発. 中枢神経障害の介護, 医療機器に関する研究平成9年度報告書 1998: 13-8.

2) 米本恭三, 道関京子, 門脇大地, 磯野素子, 宮野佐年, 服部一郎(株式会社アニモ)ほか. 全体構造法に基づく失語症リハビリテーション機器の開発. 平成8年度厚生省精神神経疾患研究委託費による研究報告集 1997; 9: 99.

3) 道関京子. 全体構造法概説. ST Journal 1998; 3: 13-8.

③ 高次脳機能障害についての研究

1) 渡辺 修, 米本恭三, 宮野佐年, 富田祐司, 大橋正洋, 久保義郎(神奈川県川崎市立病院). 重症脳外傷患者の知的能力に関する問題点(第2報). リハ医学 1998; 35: 39-43.

2) 富田祐司, 渡辺 修, 大橋正洋. びまん性脳外傷後遺症としての知的能力に関する研究. 慈恵医大誌 1998; 113: 31-8.

3) 長谷川千恵子, 米本恭三, 宮野佐年, 小林一成, 杉本 淳, 渡辺 修 ほか. パーキンソン病患者における認知機能評価-WAIS-Rを用いて. リハ医学 1997; 34: 939.

4) 渡辺 修, 長谷川千恵子, 小林一成, 富田祐司, 河井宏之, 星野寛倫 ほか. 健忘症候群3例の経過とその特徴-間脳性健忘と側頭葉性健忘について-. 臨床リハ 1998; 7: 108-12.

6. 循環機能評価についての研究

1) 星野寛倫, 宮野佐年, 今井嘉門(埼玉県小原循環器病センター). 冠血行再建術の時期と左室リモデリングに関する研究. 慈恵医大誌 1998; 113: 23-9.

2) 鈴木 禎, 今井嘉門¹, 堀江俊伸¹, 米本恭三, 宮野佐年¹(埼玉県小原循環器病センター). 心筋梗塞症例における運動負荷によるST-T変化とviabilityとの関連. リハ医学 1997; 34: 821.

3) 星野寛倫, 米本恭三, 宮野佐年, 今井嘉門(埼玉県小原循環器病センター). 有意冠動脈病変の有無による心肺機能, 下肢筋力との比較検討. リハ医学 1997; 34: 822.

7. その他

1) Miyano S. Kinetic measurement of rolling friction of wheel chairs. Jikeikai Med J 1997; 44: 61-6.

2) Abo M, Imamoto M, Miyano S, Tomita N, Sano T. Knee muscle strength correlated with radiography finding in gonarthrosis. Jikeikai Med J 21-7.

3) 大熊るり, 藤島一郎¹, 土平 仁¹, 菅沼宏之¹(¹聖隷三方原病院). 間歇的口腔食道経管栄養法(OE法)の利点と問題点. 聖隷三方原病院雑誌 1997; 1: 54-60.

II. 総 説

1) 宮野佐年. 身体調整 Physical conditioning. 総合リハ 1997; 25: 665-6.

2) 船越政範, 大橋正洋, 米本恭三. 低酸素性脳症後の不随意運動に対する薬物効果判定のための定量的計測. 臨床リハ 1997; 6: 513-16.

3) 船越政範, 大橋正洋, 伊藤裕之. 声門閉鎖不全によるえん下障害を合併した高齢者頸髄損傷の1例. 総合リハ 1997; 25: 749-52.

4) 武原 格, 米本恭三, 宮野佐年, 小林一成, 渡辺 修. 高次脳機能障害を伴う頭蓋骨早期癒合症の1症例. 臨床リハ 1997; 6: 1145-8.

5) 星野寛倫, 杉本 淳, 宮野佐年, 米本恭三. 負荷心筋シンチグラフィによる心機能評価が有用であった心筋梗塞の1例. 臨床リハ 1998; 7: 228-30.

6) 渡辺 修, 米本恭三, 宮野佐年, 小林一成, 河井宏之, 大熊るり. 脳室腹腔シャント留置患者のリスク管理-転倒により脳挫傷に至った1例-. リハ医学 1998; 35: 48-52.

7) 杉本 淳, 星野寛倫, 米本恭三. 多臓器不全患者における呼吸循環系モニタリング. 臨床リハ 1997; 6: 1088-112.

8) 小林一成. 多発性硬化症. 総合リハ 1997; 25: 1119-29.

9) 小林一成. 筋力強化-その理論と実際-. 総合リハ 1997; 25: 1263-71.

10) 大熊るり, 藤島一郎(聖隷三方原病院). 重度の摂食・えん下障害に対する対策. 総合リハ 1997; 25: 1185-90.

11) 大橋正洋. 自律神経障害. 臨床リハ 1997; 6: 1186-91.

12) 船越政範, 後藤加奈子¹, 荒畑喜一¹(¹国立精神・神経センター). 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィ. 臨床検査 1997; 41: 1290-2.

13) 杉本 淳, 米本恭三, 星野寛倫. 動作障害の特徴と対応(1)-整容動作-. 臨床リハ 1998; 7: 308-13.

14) 片桐伯真, 宮野佐年. 頭部外傷リハビリテーション Update 頭部外傷による機能とメカニズム. 臨床リハ 1998; 7: 125-32.

15) 渡辺 修. 頭部外傷リハビリテーション Update 認知機能の障害. 臨床リハ 1998; 7: 138-44.

III. 学会発表

1) 木村知行, 猪飼哲夫, 鄭 健錫, 高田耕太郎, 米本恭三. 内視鏡的胃瘻造設術(PEG)による胃瘻栄養法と経鼻胃管栄養法との比較検討. 第34回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都. 8月.

2) 武原 格, 米本恭三, 宮野佐年, 小林一成, 渡辺 修, 杉本 淳 ほか. SPECTによる脳血管障害者のADL予後予測. 第34回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都. 9月.

3) 長谷川千恵子, 米本恭三, 宮野佐年, 小林一成, 渡

- 辺 修, 杉本 淳 ほか, パーキンソン病患者における認知機能評価—WAIS-R を用いて, 第 34 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 京都, 9 月.
- 4) Miyano S Prediction of motor recovery after vascular hemiplegia. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 5) Ikai T, Tei K, Takata K, Yonemoto K. A study on osteoporosis in the stroke patients using bone mineral density and biochemical markers. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 6) Ikai T, Tei K, Takata K, Miyano S. Shoulder subluxation in hemiplegic patients. IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 7) Kobayashi K, Yonemoto K, Grandberg L¹, Knutsson E¹. (¹Karolinska Hosp.). A new system for three-dimensional gait recording using electromagnetic tracking. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 8) Watanabe S, Kobayashi K, Miyano S, Yonemoto K, Gransberg L (Karolinska Hosp.). Trunk and pelvis movements in gait of patients with parkinson's disease. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 9) Watanabe S, Kobayashi K, Miyano S, Yonemoto K, Gransberg L (Karolinska Hosp.). An analysis of three-dimensional trunk, pelvis and leg movements in gait of normal subjects. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 10) Sugimoto A, Yonemoto K, Miyano S. A convenient method for measuring daily physical activities. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 11) Ogawa Y, Miyano S, Yonemoto K. Activities of single human motor units and their angles of initial firing on treadmill walking. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 12) Abo M, Yonemoto K, Miyano S. Treadmill walking in water at different depth. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII Kyoto. Sep.
 - 13) Ohashi M, Hayashi T (Kanagawa rehabilitation Center). Engineering service for spinal cord injury rehabilitation in Kanagawa Rehabilitation Center. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 14) Ohashi M, Ehara Y (Kanagawa rehabilitation Center). Gait analysis service in Kanagawa Rehabilitation Center. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 15) Fukuda C, Yonemoto K. The clinical study of low back exercise. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII. Kyoto. Sep.
 - 16) Inada H, Yamazaki M, Sasaki K (Chiba Rehabilitation Center). Evaluation of regional cerebral blood flow in aphasic patients using stable Xe-enhanced CT. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII Kyoto. Sep.
 - 17) Yonemoto K. Muscle pathophysiology in rehabilitation-experimental study on disuse atrophy of skeletal muscle. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association IRMA VIII Kyoto. Sep.
 - 18) Ikai T, Tei K, Kimura C, Takata K, Miyano S, Yonemoto K. A study on osteoporosis in stroke patients. The Second International Conference in Osteoporosis, Osaka Nov.
 - 19) Funakoshi M. The clinical and molecular genetic spectrum of FSHD in Japan. International conference on the cause facioscapulohumeral muscle dystrophy (FSHD). Boston. Apr.
 - 20) Funakoshi M, Goto K, Yonemoto K, Yoon KB, Nonaka I, Arahata K. High frequency of epilepsy and mental retardation in early onset 4p35 facioscapulohumeral muscle dystrophy with huge delete of Kpn I repeats. Second International Congress of the World Muscle Society. Tunis. Oct.

IV. 著 書

- 1) 猪飼哲夫. 失語症の症例. 浅山 滉, 石神重信, 住田幹男, 里宇明元編. 臨床リハ別冊 脳卒中外来診療. 東京: 医歯薬出版; 1997. p. 37-40.
- 2) 鄭 健錫, 猪飼哲夫. 後期脳機能障害の症例. 浅山 滉, 石神重信, 住田幹男, 里宇明元編. 臨床リハ別冊 脳卒中外来診療. 東京: 医歯薬出版; 1997. p. 41-4.
- 3) 宮野佐年. リハスタッフとチームワークアプローチ. 浅山 滉, 石神重信, 住田幹男, 里宇明元編. 臨床

リハ別冊 脳卒中外来診療。東京：医歯薬出版；1997.
p. 214-8.

- 4) 大橋正洋. 歩行の運動学. 大橋正洋, 窪田俊夫編. 歩行障害の診断・評価入門. 東京：臨床歩行分析研究会；1997. p. 65-77.
- 5) 道関京子. 全体構造体系である人間に対する失語症治療. 道関京子編 米本恭三監修. 失語症のリハビリテーション 全体構造法のすべて. 東京：医歯薬出版；1997. p. 21-39.

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 (兼任)	胆道内視鏡，小児内視鏡，超音波内視鏡，内視鏡下手術
講 師：大政 良二	食道・胃静脈瘤硬化療法，大腸内視鏡
講 師：増田 勝紀	消化器癌の内視鏡治療，気管支鏡
講 師：藤崎 順子	超音波内視鏡，消化管癌の病理，教育

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，出来るだけ小さな早期胃癌や早期大腸癌および食道上皮癌など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近未来の研究テーマである。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特徴的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の意義を検討している。

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の対象となっている。

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の教育を行っている。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い。肝硬変などの重篤な肝障害を背景としているので手術不適応例が多く、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消失を目的として、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。ICG enhanced Diode Laser Therapy についても基礎的、臨床的研究を行っている。

3. 消化管腫瘍に対する内視鏡的治療

早期胃癌の内視鏡治療は、外科手術と同等の根治性が得られる場合という条件下で行っている。ただし、重症の合併症や手術拒否などで手術不能とされた場合は早期胃癌のみならず進行胃癌や食道癌に対しても内視鏡的レーザー治療（Nd: YAG, Diode）を行っている。早期癌に対しても ICG enhanced Diode Laser Therapy を検討している。小粘膜病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。内視鏡的全層切除術兼欠損部閉鎖術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ステーゼ（人工食道）を挿入する場合が多い。最近では形状記憶合金のステント（self expandable metallic stent）を多用して

る。

癒痕狭窄に対しては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功を得ている。内視鏡的胃瘻造設術（PEG）については緩和医療、在宅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結石あるいは閉塞性黄疸である。結石に対しては、EST（内視鏡的乳頭括約筋切開術）、バスケット載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も検討項目である。

7. まとめ

内視鏡的な癌治療は現状では、あくまで局所的な治療であるために、根治を目的とする場合は、手術可能例においてはその適応は小さな高分化型の粘膜癌などに限られている。

しかし、今後は高齢化社会とともに手術不適応例が増加すると思われる。末期癌例に対する内視鏡的癌性狭窄解除術、内視鏡的胃瘻造設術は緩和医療あるいは在宅医療の一環として臨床に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。適切な内視鏡治療とは、根治性もさることながら、最適な治療法の選択や苦痛なき安全な内視鏡治療そして経済効果も重要なファクターである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 蜂谷公敏, 増田勝紀, 大政良二, 秋庭宏紀, 山本 学, 鈴木博昭 ほか. 食道・胃静脈瘤硬化療法後遠隔期における管理上の問題点. 日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会誌 1997; 3: 115-118.
- 2) 大政良二, 千葉井基泰, 藤崎順子, 奥脇秀一郎, 新井弥生, 荒川廣志, 日野昌力, 太田優子, 増井良臣, 小泉大樹, 増田勝紀, 安藤 博, 鈴木博昭. 新しい止血法—Argon Plasma Coagulationの使用経験とその有用性について—. 消内視鏡の進歩 1997; 50: 133-6.

- 3) 太田優子, 藤崎順子, 一ノ瀬方紀子, 池上雅博, 足利 健, 増田勝紀, 大政良二, 秋庭宏紀, 奥脇秀一郎, 新井弥生, 荒川廣志, 日野昌力, 増井良臣, 黒川 香, 鈴木博昭. 超音波内視鏡が治療方針の決定に役立った直腸平滑筋肉腫の1例. 消内視鏡の進歩 1997; 50: 206-10.
- 4) 奥脇秀一郎, 鈴木博昭, 増田勝紀, 大政良二, 千葉井基泰, 安藤 博. 癌性消化管狭窄(癌性食道狭窄と癌性腹膜炎)に対する内視鏡的治療. 日本腹部医学会学会雑誌 1997; 17: 361-8.
- 5) 藤崎順子, 池上雅博, 太田優子, 新井弥生, 奥脇秀一郎, 大政良二, 鈴木博昭. 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術—その経過観察と問題症例への対応—. 消内視鏡の進歩 1997; 50: 70-3.
- 6) 太田優子, 増田勝紀, 鈴木博昭. 胃瘻造設セット. 消化器内視鏡 1997; 11(増大号): 1607-8.
- 7) 千葉井基泰, 大政良二, 日野昌力, 山本 学, 藤崎順子, 増田勝紀, 鈴木博昭. アルゴンプラズマ凝固法. 消化器内視鏡 1997; 7: 969-74.
- 8) 日野昌力, 増田勝紀, 角谷 宏, 小泉大樹, 千葉井基泰, 黒川 香, 増井良臣, 太田優子, 荒川廣志, 新井弥生, 奥脇秀一郎, 蜂谷公敏, 川村統勇, 藤崎順子, 大政良二, 安藤 博, 鈴木博昭, 林 琢也, 荒井恒憲, 菊池 眞, 山内眞義. ICG 併用半導体レーザー治療を行った再発食道静脈瘤の1例. 消内視鏡の進歩 1997; 51: 83-4.
- 9) 日野昌力, 角谷 宏, 千葉井基泰, 増田勝紀, 鈴木博昭. 食道静脈瘤の内視鏡治療におけるカラードブラ超音波内視鏡検査の有用性—とくに食道壁貫通枝の役割について—. 日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会誌 1997; 3: 215-9.
- 10) 日野昌力, 林 琢也, 荒井恒憲, 菊池 眞, 角谷 宏, 奥脇秀一郎, 増田勝紀, 鈴木博昭, 池上雅博, 河上牧夫. 食道静脈瘤に対する ICG 併用半導体レーザー治療の基礎的検討. 第 18 回日本レーザー医学会大会大会論文集 1997: 203-6.
- 11) 角谷 宏, 日野昌力, 鈴木博昭, 松本 滋. 孤立性胃静脈瘤出血の治療戦略に関する一考察. 日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会誌 1997; 3: 171-4.
- 12) 林 琢也, 日野昌力, 荒井恒憲, 菊池 眞, 増田勝紀, 鈴木博昭. 早期胃癌に対する ICG 溶液粘膜下注入を併用したダイオードレーザー治療法の開発. 消化器内視鏡 1997; 9: 1169-73.
- 13) 林 琢也, 荒井恒憲, 日野昌力, 田尻久雄, 黒木雅彦, 下屋正則, 青野茂明, 小林正彦, 永尾重昭, 宮原 透, 増田勝紀, 鈴木博昭, 日野邦彦, 丹羽寛文. 高出力半導体レーザーに ICG を併用した内視鏡治療法の検討(2)—摘イヌ胃に対する内視鏡下照射—. 消内視鏡 1997; 39: 1766-74.

II. 総 説

- 1) 鈴木博昭. 食道・胃静脈瘤に対する理論的内視鏡治療. 慈恵医大誌 1997; 112: 359-66.
- 2) 奥脇秀一郎, 鈴木博昭. [胃疾患に対するメタリックステント]胃癌に対する SEMS を用いた内視鏡的ステント留置術. 臨床外科 1997; 52: 1403-7.
- 3) 大政良二, 山本 学, 鈴木博昭. 食道胃静脈瘤—EIS と EVL の治療法とその選択について—. 救急医学 1997; 21: 1425-32.
- 4) 鈴木博昭. 内視鏡的静脈瘤結紮術. 日医師会誌 1997; 118: 708-10.
- 5) 鈴木博昭. 上部消化管癌の根治的および緩和的内視鏡治療. 第 109 回日本医学会シンポジウム記録集 1997: 43-7.
- 6) 藤崎順子. 超音波内視鏡の診断能. 第 8 回日本消化器内視鏡学会関東セミナーテキスト 1997: 41-5.
- 7) 大政良二, 鈴木博昭. 食道静脈瘤—内視鏡的硬化療法—. medicina 1997; 34: 421-3.
- 8) 大政良二, 千葉井基泰, 山本 学, 鈴木博昭. 食道静脈瘤の内視鏡的治療 EVL を中心に. Mebio 1998; 1: 40-9.
- 9) 大政良二. 消化管出血に対する内視鏡的止血法. 第 9 回日本消化器内視鏡学会関東セミナーテキスト 1998; 2: 91-7.
- 10) 大政良二. 透析と上部消化管出血. ドクターサロン 1998; 3: 24-9.

III. 学会発表

- 1) 奥脇秀一郎, 鈴木博昭. (ワークショップ)癌性食道狭窄に対する内視鏡下 stenting. 第 54 回日本消化器内視鏡学会総会. 東京. 11 月.
- 2) 鈴木博昭, 奥脇秀一郎. (総括発言)Flexible endoscopy 下の消化管全層切除術 (EFTR) と縫合閉鎖法の開発—消化管癌の内視鏡治療における根治性と安全性の向上をめざして—. 第 65 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京. 12 月.
- 3) 荒川廣志, 増田勝紀, 蜂谷公敏, 安藤 博, 鈴木博昭. 癌性気管支閉塞に対する半導体レーザー治療. 第 82 回日本気管支学会関東支部会. 東京. 5 月.
- 4) 一ノ瀬方紀子, 池上雅博, 小野雅史, 河上牧夫, 鈴木博昭. 大腸 sm 癌におけるリンパ節および肝転移の検討. 第 39 回日本消化器病学会大会. 福岡. 10 月.
- 5) 太田優子, 増田勝紀, 鈴木博昭. (シンポジウム)イレウス・食道穿孔例における内視鏡的胃瘻造設術の有用性. 第 65 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 横浜. 12 月.
- 6) 藤崎順子, 鈴木博昭. (パネルディスカッション)早期胃癌の内視鏡的胃粘膜切除術における断端陽性例, 遺残病変の治療方針. 第 53 回日本消化器内視鏡学会総

- 会。名古屋。4月。
- 7) 藤崎順子, 鈴木博昭。(シンポジウム) 表在型食道癌, 早期胃癌の深達度診断における超音波内視鏡の有用性。第50回日本消化器外科学会総会。横浜。7月。
 - 8) 藤崎順子, 鈴木博昭。(パネルディスカッション) 早期胃癌の根治的内視鏡的胃粘膜切除術の適応と問題点。第54回日本消化器内視鏡学会総会。東京。11月。
 - 9) Fujisaki J, Arai Y, Suzuki H. Precise Diagnosis of early gastric cancers by probe type EUS. 11th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography. Kyoto. Jan.
 - 10) Fujisaki J. Diagnosis and Treatment for Early Esophago-Gastric cancer. First National Endoscopy Workshop. Singapore. July.
 - 11) Arai Y, Fujisaki J, Suzuki H. How to scan miniature probe against surface to obtain good EUS images of esophagus. 11th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography. Kyoto. Jan.
 - 12) 木本 篤, 藤崎順子, 大政良二, 奥脇秀一郎, 新井弥生, 一ノ瀬方紀子, 荒川廣志, 日野昌力, 太田優子, 角谷 宏, 増井良臣, 池田圭一, 桂 俊司, 蜂谷公敏, 川村統勇, 増田勝紀, 安藤 博, 鈴木博昭。除菌治療が有効であった MALTOMA の一例。第65回日本消化器内視鏡学会関東地方会。横浜。12月。
 - 13) 日野昌力, 林 琢也, 荒井恒憲, 菊池 眞, 奥脇秀一郎, 増田勝紀, 鈴木博昭。半導体レーザーを用いた食道静脈瘤治療の基礎的検討。第53回日本消化器内視鏡学会総会。名古屋。4月。
 - 14) 増田勝紀。(シンポジウム) 進行癌の狭窄解除。第18回日本レーザー医学会大会。新潟。9月。
 - 15) 角谷 宏, 鈴木博昭。胃静脈瘤に対する低侵襲治療—とくに予防的治療に関する考察—。第4回日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会。福岡。9月。
 - 16) 鈴木博昭。(シンポジウム) 特定治療材料の算定方法と問題点。第54回日本消化器内視鏡学会総会。東京。11月。
 - 17) Suzuki H. (Poster Session) Endoscopic Full Thickness Resection (EFTR) And Stitched Wound Closure For Improvement Of Curability An Safety In Endoscopic Treatment Of Early Gastrointestinal Cancers. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons '98. Seattle. Apr.
 - 18) Suzuki H, Fujisaki J. (Symposium) Endoluminal staging of GI cancer. Joint Euro-asian Congress Of Endoscopic Surgery. Istanbul. Jan.
 - 19) Suzuki H. (Workshop) Ordinary endoscopy, pitfalls in early detection. 2nd International Gastric Cancer Congress. Munich. Apr.

- 20) 林 琢也, 荒井恒憲, 日野昌力, 永尾重昭, 宮原 透, 日野邦彦, 田尻久雄, 増田勝紀, 鈴木博昭, 菊池 眞, 丹羽寛文。インドシアニンググリーン粘膜下注入を併用した半導体レーザー蒸散法による早期胃癌治療の基礎的検討 (III) —犬胃に対する内視鏡下照射—。第53回日本消化器内視鏡学会総会。横浜。4月。

IV. 著 書

- 1) 鈴木博昭編。消化器内視鏡のコツと落とし穴。東京：中山書店；1997。

V. その他

- 1) 丹羽寛文(帝京大), 鈴木博昭, 勝 健一(阪大), 藤田力也(昭和大), 常岡健二(日医大)。〈座談会〉消化器内視鏡機器の変遷と将来展望。消化性潰瘍—臨床と基礎 1997; 16: 97-117。
- 2) 幕内博康(東海大), 加藤 洋(癌研会), 大上正裕(慶大), 勝又伴栄(北里大), 小西文雄(自治医大), 鈴木博昭, 北島政樹(慶大)。〈座談会〉いま, なぜ癌の内視鏡治療か。消化器内視鏡 1997; 9: 335-54。
- 3) 板井悠二(筑波大), 鈴木博昭, 幕内雅敏(東大)。〈総合討論〉内視鏡およびカテーテル治療の最前線。別刷第109回日本医学会シンポジウム記録集 1997: 90-2。
- 4) 大政良二。(講演) 消化管出血に対する内視鏡的診断と治療。日本学術会議シンポジウム。東京。7月。
- 5) 大政良二。(講演) 消化管出血に対する内視鏡的止血法。第9回日本消化器内視鏡学会関東セミナー。東京。3月。

* 〈当番世話人〉鈴木博昭。第2回クリニカル・ビデオフォーラム。東京。2月。

柏病院総合内科

教授：渡邊禮次郎	神経内科学
教授：齋藤 篤	感染症学
教授：川村 忠夫	消化器病学
助教授：小林 正之	血液病学 (1998.3~)
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. 神経内科学に関する研究

1. 脳血管障害の画像診断に関する研究：健常者のMRIにおける脳室周囲高信号 (PVH) および白質 T2 点状信号 (HS) の出現頻度を基に、高血圧患者、脳梗塞患者との比較検討を行い、高血圧患者、脳梗塞患者では、PVH, HS ともに高頻度であり、特に HS は高血圧症との関連が高いことが示された。

また一過性全健忘の画像所見について三次元 SPECT を用いて解析した。

2. 脊髄小脳変性症の SPECT 所見：遺伝子診断で Machado-Joseph 病と診断した症例を対象に ¹²³I-IMP を用いた SPECT 所見を検討し、初期病変が脳幹部から始まることを示した。

3. 神経筋疾患の微細構造の研究：各種神経筋疾患の筋生検、神経生検を行い、病態について検討を行った。特に多発性筋炎におけるステロイドと免疫抑制剤の併用による心筋への影響について報告した。

II. 感染症に関する研究

1. Compromised host と感染：造血器悪性腫瘍では顆粒球減少時を中心に感染症の合併が高頻度となる。その多くは fever with granulocytopenia (FGP) に該当するが、cefpirome と amikacin の併用が empiric therapy として有用なことを明らかにした。

2. Fosfomycin の新しい生理活性に関する研究：近年、vanadium (V) の抗血糖作用が検討されているが、安全性の面で多くの課題を残している。fosfomycin (FOM) は V と併用することによって糖尿病状態の顕著な改善をもたらすと共に、V の毒性を

も軽減させる可能性のあることが示唆された。

III. 消化器病学に関する研究

1. Helicobacter pylori (Hp) の診断法として ¹³C-urea breath test などを行い、Hp 感染は潰瘍の難治、再発、再燃の重要因子ではあるが直接的発生因子とは考え難い、新 3 剤除菌療法は潰瘍の再発制御に極めて有用である、MALToma は除菌により寛解に至る症例もあることなどを明らかにした。

2. CAPD 施行患者に内視鏡、24 時間 pH モニター、内圧測定を行い約 15% に逆流性食道炎を認め、これは透析液の腹腔内注入に基づく下部食道括約筋圧を上回る腹圧上昇が主因であることを明らかにした。

3. 食道胃静脈瘤 RC-sign 陽性例に積極的に内視鏡的結紮術および Histoacryl, EO による硬化療法を行い、長期予後に関する治療法の検討を行っている。

4. 高精度食事栄養調査法を開発し大腸腺腫患者で繊維、脂肪、ナイアシンなど 22 種の栄養素が有意な関連性を持つことを解明し、また炎症性腸疾患患者へ n-3/n-6 系多価不飽和脂肪酸食を主とした食事交換表に基づいた食事指導を行い良好な予後成績を得ている。

IV. 腎臓病学に関する研究

1. 腎における Ca 再吸収に関する Ca チャンネルのクローニングに関する研究。

2. 新しい腹膜機能検査法に関する研究：アミノ酸および IgG subclass を用い腹膜の荷電状態の定量的検査法を開発した。また、腹膜透析排液中の IL-6 と腹膜機能検査の諸因子に関する研究を行い、排液中の IL-6 値と SEP 発症との関係を検討中である。

V. 肝臓病学に関する研究

1. ウイルス肝炎重症化の機序解明：A 型急性肝炎症例を対象に、A 型肝炎ウイルス (HAV) の型別に使用されている VP1-2A 領域の塩基配列の解析結果を比較検討したが、HAV の変異と劇症肝炎を含む重症化との関連は認められなかった。

2. 針事故による HCV 感染：医療従事者にみられた針事故を契機に発症した C 型急性肝炎症例において、血中 C 型肝炎ウイルス (HCV) の分子系統樹による遺伝子解析を行い、針事故が HCV の感染経路の一つであることを明らかにした。

3. 急性肝炎における BTR の推移：急性ウイル

ス肝炎症例において、血中総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比 (BTR) が重症化の指標となることが示された。また、BTR でみると急性肝炎の回復には相当時間を要することが判明した。

VI. 糖尿病・内分泌・代謝に関する研究

1. 糖尿病教育入院に関する研究：高齢者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関し検討した。

2. Body Composition (体組成) に関する研究：生体インピーダンス法により体組成 (体脂肪量、徐脂肪量) の測定系を確立し、二重 X 線吸収法で得られた体組成の成績との相関から、新たに精度の高い Whole-body 型の体組成測定装置を研究・開発している。

VII. 循環器病学に関する研究

1. 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、頸動脈硬化および下肢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。頸動脈、冠動脈、大動脈硬化の比較検討と共に同一症例での頸動脈、冠動脈、大動脈、下肢動脈硬化を比較検討し、冠動脈硬化を非侵襲的に推測できるか検討している。

2. 高血圧症と臓器障害に関する検討：ABPM を用いて高血圧の日内変動を記録解析し、タイプ A に代表されるストレスとの関係を比較検討した。

VIII. 血液病学に関する研究

1. 急性非リンパ性白血病の治療成績の向上に関する検討：抗癌剤による抗白血病効果を高める目的でハイリスク AML, AML-M3, 高齢者 AML に対して G-CSF プライミング療法を検討した。急性前骨髄性白血病に対しては 100% の無病生存率が得られており、特に期待されうる治療戦略と考えられた。

2. HBV キャリアーの血液悪性疾患に対する化学療法による肝炎増悪に関する検討：HBV キャリアーに化学療法を行うと、回復期に肝炎の増悪を合併することが多い。化学療法中に HBV・DNA, HBV・DNA ポリメラーゼをモニタリングし、インターフェロン療法の併用を行うことで肝炎の増悪を予防しながら化学療法が継続出来る可能性を明らかにした。

3. 同種骨髄移植における慢性移植片対宿主病 (CGVHD) 発症の予測に関する検討：CGVHD 発症の予測を目的に様々なサイトカイン、可溶性接着分

子を測定し、CGVHD 発症の予測因子になり得るか検討している。

IX. 呼吸器疾患に関する研究

1. 体表の特異領域 (頭頂部) を物理的に刺激することにより、病巣局所への薬剤取り込みが増強する可能性が高いことが分かり、臨床的検討を行った (筑波大学との共同研究)。

2. 呼吸不全の早い時期に凝固線溶系の指標に変動が見られることが分かり、現在検討中である。

X. 総合内科における研究

1. 大動脈弓部石灰化陰影の臨床；胸部レントゲン上加齢と共に認められる大動脈弓部石灰化陰影に関し、心・脳血管障害等の予後予測因子としての検討を行った。

2. 大豆による高脂血症の治療効果：高脂血症患者に対し、大豆タンパクの代表食品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。総コレステロール、中性脂肪、リン脂質に関してはコントロール群と比べて、有意差を認めなかった。今後、大豆成分の全てを使用した全粒豆腐を作成し、これによる高脂血症改善効果の有無を検討する。

3. 高血圧と動脈硬化；循環器班、臨床検査医学と共同でその臨床調査研究を行っている。

4. Problem based learning の試み；学生実習において、5 年生に対しては Evidence based medicine の手法を用いて臨床における Problem based learning を試み、その効果を検討した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 鈴木正彦. Machado-Joseph 病の N-isopropyl-p-[123I]iodoamphetamine を用いた single photon emission computed tomography 所見の検討. 慈恵医大誌 1997; 112: 541-9.
- 2) Naito Y, Suzuki M, Furutanai N, Nakabayashi H, Fujise K, Watanabe R, *et al.* A case of Wilson's disease in which brain magnetic resonance imaging finding improved after d-penicillamine therapy. *Jikeikai Med J* 1997; 44: 81-7.
- 3) Suzuki M, Iguchi Y, Nakabayashi H, Watanabe R. Study on 123I-IMP SPECT findings of Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 1997; 150 (suppl): 330.
- 4) 小林宏行, 武田博明, 酒寄享 (杏林大), 齊藤 玲, 富沢鷹須美 (北大), 齋藤 篤 ほか. 肺炎に対する

- Grepafloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験. 日
化療会誌 1997; 45: 442-62.
- 5) 齋藤 篤. 臨床側からみた薬剤感受性試験. 日本臨
床微生物 1998; 8: 47-51.
 - 6) 小沼康男, 川村忠夫. 消化性潰瘍における lansop-
razole の治療効果と Helicobacter pylori の消長に関
する検討. 医学と薬学 1997; 38: 517-22.
 - 7) 中村 眞, 川村忠夫. 大腸疾患の栄養アセスメント
からの検討. 消化と吸収 1997; 220: 109-10.
 - 8) 渡辺修一, 石井健夫, 佐藤順一, 木村靖夫, 渡邊禮
次郎, 長谷川俊男 ほか. アミノ酸および IgG subclass
を用いた, 腹膜の charge selectivity に関する研究. 日
透析医会誌 1997; 30(6): 889-94.
 - 9) 渡辺修一, 石井健夫, 岩永伸也, 佐藤順一, 川本進
也, 木村靖夫 ほか. カテーテル感染の予防に関するク
ロース(カバー)入浴法の検討—特に緑膿菌, セラチア
について. 腹膜透析 98' 1998; 1: 336-8.
 - 10) 石井健夫, 渡辺修一, 佐藤順一, 岩永伸也, 木村靖
夫, 渡邊禮次郎 ほか. 長期腹膜透析患者の PDC によ
る腹膜機能の検討. 腹膜透析 97' 1997; 2: 81-3.
 - 11) 内藤嘉彦. A 型肝炎の臨床的およびウイルス学的
研究—特に重症化および遷延化因子に関する検討—. 慈
恵医大誌 1997; 112: 551-66.
 - 12) Fujise K, Suzuki K, Naito Y, Niiya M, Saito A,
Watanabe R, *et al.* Hepatitis B virus variants in
patients with acute hepatitis in whom various clinical
forms develop. J Jpn Assoc Infect Dis 1998;
72: 67-74.
 - 13) 船間敬子, 阪本要一, 渡邊禮次郎, 片山隆司, 鶴岡
明. 糖尿病の各種療法と α -Glucosidase 阻害剤
(Voglibose) の有用性の検討. 薬理と治療 1997; 25:
2177-86.
 - 14) 坂本敬子, 阪本要一. 両足間誘導立位インピーダンス
式体脂肪測定装置を用いた体脂肪測定の有用性に関
する研究. 慈恵医大誌 1997; 122: 681-95.
 - 15) Kusaka M. Carotid artery ultrasonography
and pulse wave velocity as predictors of coronary
artery disease. Jikeikai Med J 1997; 44: 161-72.
 - 16) Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H,
Ogasawara Y, Sekita T, *et al.* Prognostic factors
of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of
34 cases. Eur J Haematol 1997; 59: 247-53.
 - 17) Oshima Y¹, Nishiwaki K, Takahashi S¹,
Nagayama H¹, Kobayashi Y¹⁾, Tojo A¹, (¹Institute
of Medical Science, University of Tokyo), *et al.*
Fetal GVHD demonstrating an involvement of res-
piratory muscle following donor leukocyte transfu-
sion (DLT). Bone Marrow Transplant 1997; 19:
737-40.
 - 18) Kaito K, Kobayashi M, Sakamoto M, Shimada
T, Masuoka H, Nishiwaki K, *et al.* Combination
chemotherapy with G-CSF, M-CSF, and EPO:
Successful treatment for acute myelogenous leuke-
mia without blood transfusion at lower medical
costs. Acta Haematol 1998; 100(1): 56-9.
 - 19) Takahashi S¹, Oshima Y¹, Okamoto S¹, Nish-
iwaki K, Tani K¹, Asano S¹ (¹Institute of Medical
Science, University of Tokyo), *et al.* Recombinant
human granulocyte colony-stimulating factor (G-
CSF) combined regimen for allogeneic bone mar-
row transplantation (BMT) in standard-risk
myeloid leukemia. Am J Hematol 1998; 57: 303-
8.
 - 20) Ayuzawa S¹, Yano H, Enomoto T¹, Kobayasi
H², Nose T¹ (¹Tsukuba Univ, ²Ishioka Neurosur-
gical Hospital). The Bi-Digital O-Ring Test used
in the successful diagnosis and treatment (with
antibiotic, anti-viral agents and oriental herbal
medicine) of a patient suffering from pain and
weakness of an upper extremity & Barre-Lieou
syndrome appearing after whiplash injury. a case
report. Acupunct Electrother Res 1997; 22: 167-
74.
 - 21) Furutani N. Clinical significance of aortic arch
calcification. Jikeikai Med J 1997; 44: 173-85.
- ## II. 総 説
- 1) 齋藤 篤. Cefcapene pivoxil. Jap J Antibiotics
1997; 50: 485-506.
 - 2) 齋藤 篤. 最近話題の感染症. 治療 997; 79:
1572-5.
 - 3) 齋藤 篤. 細菌・ウィルス(微生物)学的検査—感
受性検査. 腎と透析 1997; 74: 2191-4.
 - 4) 川村忠夫. 消化性潰瘍の治療—最近の動向と問題
点. 今月の治療 1997; 5: 1026-33.
 - 5) 藤瀬清隆, 新谷 稔. D 型肝炎の感染状況は?. 治
療 1997; 79: 60-2.
 - 6) 藤瀬清隆. 針事故による HCV 感染. 日本医事新報
1997; 3426: 91.
 - 7) 阪本要一. 肥満の種類と成因. 栄養と健康のライフ
サイエンス 1997; 2: 4-9.
 - 8) 阪本要一, 川村忠夫, 渡邊禮次郎. 成人病治療への
挑戦 II- α -グルコシダーゼ阻害剤. 臨床成人病 1998;
28: 191-5.
 - 9) 小林正之. スポーツと臨床検査—凝固・線溶・血小
板機能検査—. 臨床スポーツ医学 1997; 14(Suppl):
32-8.
 - 10) 矢野平一. 在宅酸素療法. 慈恵医学年報 1998; 5:

III. 学会発表

- 1) 中林治夫, 伊藤保彦, 井口保之, 鈴木正彦, 渡邊禮次郎. 多発性筋炎に対する prednisolone, methotrexate 併用療法中に生じた心筋障害. 第 15 回日本神経治療学会. 東京. 6 月.
- 2) Suzuki M, Iguchi Y, Ito Y, Nakabayashi H, Watanabe R. Study on 123I-IMP SPECT findings of Machado-Joseph disease 16th World Congress of Neurology. Buenos Aires. September.
- 3) 齋藤 篤. (シンポジウム) 抗菌薬の新たな展開—ホスホマイシンの毒性軽減作用. 第 46 回日本感染症学会東日地方会総会. 第 44 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 横浜. 10 月.
- 4) 川村忠夫. (宿題報告) 胃十二指腸潰瘍の病態と治療からみた変遷 第 114 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 5) 中村 眞, 川村忠夫. (シンポジウム) 大腸疾患の栄養アセスメントからの検討. 第 83 回日本消化器病学会総会. 名古屋. 4 月.
- 6) 石井隆幸, 古谷 徹, 兼川潤一, 中村 眞, 山根建樹, 川村忠夫 ほか. 持続携行式透析患者における胃食道逆流症に関する検討. 第 54 回日本消化器病学会総会. 東京. 11 月.
- 7) 川本進也, 佐藤順一, 岩永伸也, 石井健夫, 木村靖夫, 川口良人. CAPD システムを利用した腹水濾過濃縮にて Crow-Fukase 症候群の難治性胸水コントロールの試み. 第 43 回日本透析医学会総会. 東京. 5 月.
- 8) 渡辺修一, 岩永伸也, 佐藤順一, 石井健夫, 木村靖夫, 川口良人. 腹膜透析液中の Interleukin-6 と腹膜機能検査諸因子の経時的変化に関する研究. 第 43 回日本透析医学会総会. 東京. 5 月.
- 9) Fujise K, Suzuki K, Naito Y, Ishikawa T, Niiya M, Watanabe R, *et al.* Molecular evolutionary analysis of hepatitis C virus transmitted to medical staff by needle stick injury. Digestive Disease Week (U.S.A.). Washington. May.
- 10) 鈴木憲治, 内藤嘉彦, 春日葉子, 新谷 稔, 藤瀬清隆, 渡邊禮次郎 ほか. 急性肝炎における血中総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比 (BTR) の推移. 第 39 回日本消化器病学会大会. 福岡. 10 月.
- 11) 阪本要一, 船間敬子, 片山隆司, 山本映理, 渡邊禮次郎. 加齢による骨塩量の変化と Body Composition との関連性について. 第 94 回日本内科学会講演会. 大阪. 4 月.
- 12) Sakamoto Y, Funama N, Katayama T, Ikeda Y. Improved method for measurement of body fat by bioelectrical impedance analysis. 8th European Congress on Obesity. Dublin. Jun.
- 13) 船間敬子, 阪本要一, 池田義雄. Whole-body bioelectrical impedance analysis による体組成の評価. 第 18 回日本肥満学会. 東京. 10 月.
- 14) Kusaka M, Suzuki T, Nagata M, Furutani N, Ohyama N, Watanabe R. Carotid artery ultrasonography and pulse wave velocity as the predictors of coronary artery disease. 11th International symposium on atherosclerosis, Paris, October.
- 15) 正田 暢, 永田雅子, 古谷伸之, 渡邊禮次郎, 大山典明, 町田勝彦 ほか. 高血圧症患者における血圧日内変動と A 型行動パターンとの関係に関する研究. 第 20 回日本プライマリーケア学会. 東京. 6 月.
- 16) Kaito K, Otsubo H, Nishiwaki K, Masuoka H, Katayama T, Kobayashi M, *et al.* Long term administration of G-CSF for aplastic anemia may be a risk factor to develop myelodysplastic syndrome with monosomy 7 in adults. 39th Annual meeting, The American Society of Hematology. San Diego. December. [Blood 1997; 90(Suppl 1) : 582a]
- 17) 大坪寛子, 小笠原洋治, 西脇嘉一, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之 ほか. 好酸球増多症 22 例における病態と予後の臨床的検討. 第 60 回日本血液学会総会. 大阪. 3 月. [Intern J Hematol 1998; 67(suppl 1) : 132]
- 18) Yano H, Ayuzawa S (Tsukuba Univ), Shimotsuura Y (Shimotsuura Hospital). Study of the special areas on the scalp where pathological informations are accumulated and maintained. 3rd International Symposium on Bi-Digital O-ring Test. Tokyo. October. [Acupunct Electrother Res. 1997; 22 : 237.]
- 19) Furutani N, Nataga M, Ohyama N, Watanabe R. Effect of daily tofu consumption for hyperlipidemia patients. a randomized cross over trial. 20th Annual Meeting, Society of General Internal Medicine. Washington D.C. May.
- 20) 古谷伸之, 永田雅子, 北西史直, 正田 暢, 齋藤 篤, 渡邊禮次郎 ほか. 胸部レントゲン撮影大動脈弓部石灰化陰影に関する横断的研究. 第 20 回日本プライマリーケア学会. 東京. 6 月.

IV. 著 書

- 1) 中林治夫. 診断のための基本的診察法. 中林治夫編. よくわかる頭痛, めまい, しびれ. 東京: メディカルコア; 1997. p. 8-16.
- 2) 齋藤 篤. モノバクタム系薬の使用法. 小林寛伴編. 感染対策ハンドブック. 東京: 照林社; 1997. p. 113-

4.

- 3) Kawamura T. Constipation among Japanese. In: Estrade J, editor. Voyage sans transit—Geographie mondiale de la constipation. Paris: 1997. p. 73-7.
- 4) 阪本要一, 船間敬子. インスリン療法, 実際, 注意点. 岩本安彦, 山田信博編. 糖尿病, 専門医に聞く最新の臨床. 東京: 中外医学社; 1997. p. 104-7.
- 5) 船間敬子, 阪本要一. Brittle 型糖尿病. 岩本安彦, 山田信博編. 糖尿病, 専門医に聞く最新の臨床. 東京: 中外医学社; 1997. p. 278-9.

V. その他

- 1) 山根建樹, 古谷 徹, 中村 眞, 石井隆幸, 小沼康男, 川村忠夫 ほか. IIc との鑑別が困難であり内視鏡的粘膜切除術によって確定診断を得た陥凹型胃腺腫の 1 例. 消内視鏡の進歩 1997; 50: 264-5.
- 2) 山根建樹, 古谷 徹, 中村 眞, 石井隆幸, 小沼康男, 川村忠夫. 無症候性腫瘍形成を認めた S 状結腸憩室炎の 1 例. Progress of Digestive Endoscopy 1997; 51: 204-5.
- 3) 鈴木憲治, 石川智久, 内藤嘉彦, 唐沢達信, 新谷 稔, 藤瀬清隆. 針事故を契機に発症をみた C 型急性肝炎の 1 例. 肝臓 1998; 39: 13-7.
- 4) 池田真仁, 矢野平一, 木村靖夫, 斎藤 篤, 渡邊禮次郎, 山口 裕 ほか. 発熱, 咳嗽, 呼吸困難で入院し肺栓塞症を併発した 33 歳男性. 慈恵柏医学年報 1998; 5: 27-31.

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

診療面では基本的には前年度の方針を踏襲した。病床は 25 床及至 30 床で常に入院需要に対して病床の不足が問題となった。今年度 (1997.4-1998.3) の入院患者数は 354 例で, 前年度に比し多くなった。その内容をみると図に示すように, 脳血管障害が 44% と多くなり, 実数にして前年度より 102 例増えている。それに対して脳血管障害を除いた, いわゆる神経系疾患については疾患別統計では平均的に多岐にわたり, それぞれの実数の上では前年度に比し, それ程の増減はないことがわかった。

脳血管障害はその殆どが救急患者であった。その年齢層をみると比較的若年に偏している点は, きわめて興味深いことであり, これは恐らく都心のビジネス・オフィス街に位置する当病院の特殊性に由来するものと推定されるが, 今後, 統計的に観察する必要がある。また, 今年度の脳血管障害例の増加はひとつには, 救急室体制の向上と, また, これまで内科全体, さらに脳外科に広く収容されていた脳血管障害例の神経内科への集中であり, このことはリハビリテーションを含めた治療面における計画性と統一性の確立という意味でも, またより専門性を発揮して理想的なケアに発展していくでも脳卒中治療学の向上に連がるものと云えよう。また, 脳血管障害に限らず, 神経疾患による非手術適応例が神経内科管理になりつつあることは, 脳神経外科の機能的分化にも多く, 貢献しているものと信ずる。

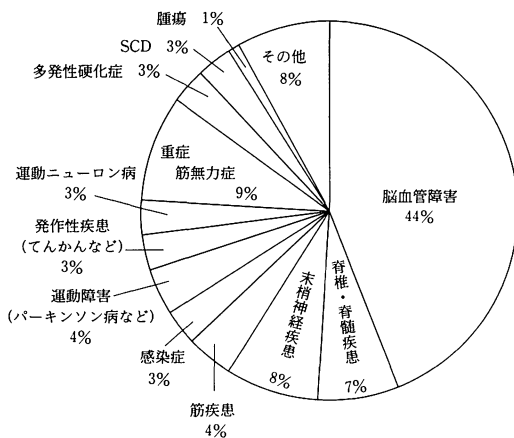
教育面については, 前年度よりその制度は大きく飛躍した。卒後初期研修・後期研修において研修医は病棟へ配属されてはいるものの, 実質は神経内科をひとつのユニットとして短期間ではあれ, 専属で研修することが可能となり, 教育効果をあげることが出来るようになってきた。

将来, 医師として幅広く診療活動に従事する上に, 神経内科学的な必要最低限の知識・技術 (minimal requirement) を指導することを第一の目標とした。

また、初期研修医を含めてすべての研修医を、診療の場面では主治医として前面にたて、医師としての自覚を喚起した。後期研修医にあつては、将来の専門性の選択は、今後、大学医療において強く求められるものとの判断に立って、専門教育への第一歩を早く始めたいと考えているが、現行の制度下で多くの問題を感じた。講座・診療科のあり方の検討は、現在の神経内科にとって、きわめて重大な問題であることを昨年度も提起してきたが、解決には至らず、さらに年度を越えた課題となっている。

臨床教育が患者なくして不可能なものである以上、卒前教育も当然、診療科が担当することに対する意見の一致はあるものの、ここでも講座・診療科の今後の在り方が問直されているが、すでに学生教育にも、神経内科は大分関与するようになった。来年度からは、もう少し整ったカリキュラムが準備されつつあるが、さらなる改善を要求したい。

研究面では、現在の神経内科では個々の臨床症例の掘り下げ (scientific approach) をテーマとしているにすぎない。しかし、このことは臨床医学において最も求められるものであり、そして最も困難なものである。この点を軽視した臨床教室はあり得ないとの信念は当科のひとつの柱としている。そのため、診療に従事するすべての医師の努力により、我が国の臨床教育施設のどこにも負けない症例検討会、神経学会地方会への報告を行った。このことは、やがて、神経内科のシステムの確立とともに、さらなる神経科学研究を行っていけるポテンシャルを示すものといえよう。



東京慈恵会医科大学
神経内科入院患者疾患別統計
(1997.4-1998.3. 354名)

研究業績

I. 原著論文

- 1) 豊原敬三, 池田義雄, 間島寧興 (東京都老人医療センター), 下條貞友 (聖マリアンナ医大), 本田英比古, 酒井 紀. 脳血管性パーキンソンニズムに対する L-DOPA の治療効果と脳エネルギー代謝動態—31P-magnetic resonance spectroscopy による検討—. 神経治療学 1997; 14: 161-8.
- 2) Oka H, Mochio S, Sato H, Katayama K. Prolongation of Qtc interval in patients with Parkinson's disease. Eur Neurol 1997; 37: 186-9.
- 3) 岡 尚省, 持尾聡一郎, 佐藤浩則, 片山 晃, 井上聖啓. 多系統萎縮症患者の自律神経機能障害—RR 間隔と収縮期血圧の周波数解析による検討—. 自律神経 1997; 34: 332-6.
- 4) Kurita A, Katayama K, Kurita M (Seikeikai-Kurita Hospital), Mochio S, Inoue K. Behavioral problems in Alzheimer tipe, vascular and mixed dementia. In: Iqbal K, et al, eds. Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics. Chichester, Engl: John Wiley&Sons; 1997. p. 139-44.
- 5) 栗田 正, 井上聖啓. 事象関連電位 P300 の臨床応用—非痴呆性, 痴呆性疾患における応用—. 第 12 回生体・生理工学シンポジウム論文集 1997: 457-9.
- 6) 栗田 正, 片山 晃, 森田昌代, 栗田正文 (幸正の苑), 井上聖啓. Alzheimer 型痴呆, 混合型痴呆患者における転倒・骨折と認知機能障害, 問題行動との関係. 日老医誌 1997; 34: 662-7.
- 7) 海老澤俊浩, 下條貞友 (聖マリアンナ医大), 本田英比古, 豊原敬三, 酒井 紀. 慢性腎不全に合併する虚血性脳血管障害の臨床的検討. 脳卒中 1997; 19: 71-8.
- 8) 下條貞友 (聖マリアンナ医大), 海老澤俊浩, 長谷川節, 豊原敬三, 酒井 紀. 慢性腎不全に合併する頭蓋内出血 (第 3 報). 脳卒中 1997; 19: 66-70.
- 9) Ono S, Inoue K, Munakata S, Nagao K, Shimizu N. Muscle pathology in the early stage of Guillain-Barre syndrome. Eur Neurol 1998; 39: 141-7.
- 10) Kaida K, Kamakura K, Masaki T, Okano M, Nagata N, Inoue, K. Painful small-fibre multifocal mononeuropathy and local myositis following influenza B infection. J Neurol Sci 1997; 151: 103-6.

II. 総 説

- 1) 持尾聡一郎, 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. 日本臨床 1997; 55: 158-62.

- 2) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 片山 晃, 佐藤浩則. 特集・Parkinson 病 Parkinson 病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). 日本臨床 1997; 5: 173-8
- 3) 本田英比古, 吉田裕明, 長谷川節. 脳梗塞と赤血球レオロジー. 日本バイオロジー学会誌 1997; 11: 86-93.
- 4) 長谷川節, 木下正信, 廣瀬和彦. Myotonic dystrophy の遺伝子異常と内分泌障害の関連性に関する研究. 日本臨床 1997; 55: 3219-24.
- 5) 長谷川節. うっ血乳頭. 神経内科 1998; 48: 29-35.

III. 学会発表

- 1) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃. 振戦による手関節運動量の定量的評価法に関する研究: Parkinson 病での Actigraphy を用いた検討. 第 94 回日本内科学会講演会. 大阪. 4 月.
- 2) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 佐藤浩則, 片山 晃, 栗田正, 井上聖啓. Actigraphy による運動量の定量的評価法に関する研究: 本態性振戦患者における検討. 第 38 回日本神経学会総会. 横浜. 5 月.
- 3) Mochio S, Oka H, Sato H, Katayama K, Kurita A, Inoue K. Quantitative evaluation of motor activity in Parkinson's disease using actigraphy. 16th World Congress of Neurology. Buenos Aires. Sept.
- 4) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 佐藤浩則, 井上聖啓, 小田一之. 熱流を用いた皮膚温度閾値—糖尿病性神経障害における検討—. 第 38 回日本神経学会総会. 横浜. 5 月.
- 5) Oka H, Mochio S, Sato H, Inoue K, Oda K. Evaluation of thermosensation by new heat flux technique. 13th World Congress of Neurology. Buenos Aires. September
- 6) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 佐藤浩則, 片山 晃, 井上聖啓. Valsalva maneuver と sequential 法による圧受容器反射機能の検討. 第 50 回日本自律神経学会総会. 横浜. 11 月.
- 7) 栗田 正, 森田昌代, 片山 晃, 持尾聰一郎, 井上聖啓. Parkinson 病, 脳血管性 parkinsonism 症例における視覚性, 聴覚性認知機能の神経生理学的検討. 第 38 回日本神経学会総会. 横浜. 5 月.
- 8) 栗田 正, 井上聖啓. 事象関連電位 P300 の臨床応用—非痴呆性, 痴呆性疾患における応用—. 第 12 回生体・生理工学シンポジウム. 町田. 9 月.
- 9) Kurita A, Morita M, Katayama K, Mochio S, Inoue K. Visual hallucinations and P300 event-related potentials in patients with Parkinson's disease. 16th World Congress of Neurology. Buenos

Aires. September

- 10) 栗田 正, 森田昌代, 片山 晃, 長谷川節, 井上聖啓. 痴呆を伴うパーキンソンニズム症例の幻視と視覚性・聴覚性事象関連電位. 第 27 回日本脳波筋電図学会学術大会. 福岡. 11 月.
- 11) 長谷川節, 佐藤浩則, 片山 晃, 本田英比古, 井上聖啓. うっ血乳頭患者の視神経に関する MRI 画像の検討. 第 38 回日本神経学会総会. 横浜. 5 月.
- 12) 松井和隆, 岡 尚省, 井上聖啓, 清水俊夫*, 林理之* (*都立神経病院). ホルター心電図 R-R 間隔変動の最大エントロピー法によるパワースペクトルの検討. 第 38 回日本神経学会総会. 横浜. 5 月.
- 13) Inoue K, Fukamachi S, Tashiro Y. Morphological study of truncal sympathetic ganglion in shy-drager syndrome. 16th World Congress of Neurology. Buenos Aires. September

IV. 著 書

- 1) 持尾聰一郎. 脳神経系疾患の項. 中野昭一編. 図説・病気の成立ちとからだ[II]. 東京: 医歯薬出版; 1997. p. 208-49.
- 2) 伊藤裕之, 本田英比古, 巨島文子(横浜労災病院). 神経筋疾患による嚥下障害の保存的療法. 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; 1998. p. 190-4
- 3) 栗田 正. 脳出血, 脳梗塞と頭痛. 中林治夫編. よくわかる頭痛, めまい, しびれ. 鑑別診断から治療まで. 東京: メディカル・コア; 1997. p. 30-7.
- 4) 栗田 正, 井上聖啓. 脊髄由来の痛み. 高橋 徹, 設楽信行, 清水輝夫編. 最新脳と神経科学シリーズ 6 痛みの神経科学. 東京: メジカルビュー; 1997. p. 117-24.
- 5) 井上聖啓. 帯状疱疹後神経痛. 高橋 徹, 設楽信行, 清水輝夫編. 最新脳と神経科学シリーズ 6 痛みの神経科学. 東京: メジカルビュー; 1997. p. 125-130.
- 6) 長谷川節. 脳血管障害としびれ. 中林治夫編. よくわかる頭痛, めまい, しびれ. 東京: メディカル・コア; 1997. p. 135-48.

柏病院救急診療部

助教授：中村 紀夫 救急医学

研究概要

I. 多発外傷の治療対策

多発外傷においては、損傷を受けた臓器や器官の障害の程度や数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、多くの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。臨床統計では、最近7年間の多発外傷177例のうち68例(38%)が死亡している。多発外傷にともなう合併症として、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、急性腎不全などが認められるが、なかでも機能的臓器不全と出血性ショックが死因に結び付く。53例(72%)が該当した。死亡率は損傷部位が多くなるにともない増加し、2部位では97例中20例(21%)、3部位では63例中35例(56%)、4部位では17例中13例(76%)の死亡率を示した。なかでも頭部、胸部、腹部のいずれかの組み合わせの場合に高く、とくに腹部損傷を伴うものに死亡が多く認められた。

多発外傷の治療にあたり、損傷部位の修復だけでなく、全身管理として出血性ショックや多臓器不全に対する的確な治療を必要とする。このために、多発外傷症例につきつぎのような検討を行っている。

多発外傷による大量出血症例について、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、とくに大量輸血後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た。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も考えられた。

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に、ゆっくり少しづつ輸血を開始するようにしている。この方法でも血圧が回復しない状態では、ステロイドなどの活性酸素抑制効果のある薬剤を用いながら輸血を施行するようにしている。

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加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の成因

消化管穿孔や急性膵炎などによる腹膜炎症例のなかには敗血症を来し敗血症性ショックや多臓器障害に陥ることがある。穿孔や炎症の発生から腹膜炎にいたる時間の経過や腹膜炎の広がりとともに合併症の発生頻度が高くなり、予後が悪くなる。

このような腹膜炎を中心とする重症感染症から多臓器不全などの合併症発生にいたる経過を分析し、実際の症例につき幾つかの具体的な対応法についても試みを行っている。

臓器障害発生の第一歩として、感染巣からのendotoxinや腸管内からのbacterial translocationによるendotoxemiaが誘因として全身的な炎症反応(SIRS)が起こり、サイトカインやアラキドンサンカスケードなどによる好中球の血管外遊走の機序が重視されている。しかし、腹膜炎にともなう高熱や血圧低下がみられ敗血症と考えられても、血中のendotoxinが検出できないこともある。

endotoxinの測定法には、toxicolor法、endoscopy法などが採用されているが、いずれも抗生物質や蛋白分解酵素阻害剤の投与に影響を受け、正確な血中濃度が得られないことがわかった。蛋白と結合したendotoxinを遊離し正確な血中endotoxin測定が可能とされるnew PCA法につき検査法自体

の有用性につき検討している。

広範囲、全身熱傷例では受傷後早期(24時間から36時間以内)に血中からグラム陰性桿菌や endotoxin が証明される。bacterial translocation による敗血症の対策が早期から必要となるが、腹膜炎の場合には、これよりもさらに遅れて発現する傾向にある。サイトカインについても臨床例では同様に種々の薬物の影響を受け、測定結果を評価するのが困難なこともある。しかしサイトカインのなかでも IL-6 については、CLEIA 法により安定した成績が得られるので、サイトカインの代表として IL-6 で評価を加えている。

サイトカインの上昇は endotoxin の出現と同時にみられ、これらの変化にひき続きエラスターゼが上昇する。これらの条件がそろったところで多臓器不全が完成されてくる傾向にある。なかには多臓器不全が先行することもあり、その原因を調査している。

これらの多臓器不全に至る病態を考慮し、腹膜炎による重症感染症に対し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。すくなくとも十分なドレナージを施行することとしている。

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なっている。

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。現在までにこの方法を施行した多臓器不全 20 例の結果では、17 例 (85%) を救命し得ている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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, サイトカインの変動. エンドトキシン血症治療研究会誌 1997; 1: 9-15.
- 2) Muto T, Ishibiki K, Nakamura N, Matsuda M, Shirai Y, Ogawa N. Factor XIII supplement therapy-effects on disturbances of wound healing. Biomed Prog 1997; 10: 16-9.
- 3) Muto T, Ishibiki K, Nakamura N, Matsuda M, Shirai Y, Ogawa N. Postoperativer Faktor XIII-Mangel und Wundheilungströrungen. Die gelben Hefte 1997; 37: 83-7.

II. 総説

- 1) 中村紀夫, 藤田誠一郎. 腸閉塞. 老化と疾患 1997; 11: 38-44.
- 2) 中村紀夫. 多発外傷と多臓器不全. 慈恵医大柏病院医学年報 1997; 4: 33-5.

III. 学会発表

- 1) 藤田誠一郎, 中村紀夫. 尿路結石から Sepsis, MODS を呈した一症例. 第 4 回千葉 SIRS/Sepsis 研究会. 千葉. 1997 年 5 月.
- 2) 藤田誠一郎, 中村紀夫. 上部消化管大量出血に対する内視鏡的止血術の工夫. 第 29 回日本腹部救急医学会総会. 浦安. 1997 年 8 月.
- 3) 藤田誠一郎, 中村紀夫. 急性腹症にて開腹したクローン病の 3 例. 第 17 回成医会柏支部例会. 柏. 1997 年 12 月.

IV. 著書

- 1) 中村紀夫. 腹部刺創. 日野原重明, 阿部正和監修. 今日の治療指針 1998. 東京: 医学書院; 1998. p. 31-2.
- 2) 中村紀夫. AGML による大量出血に対する内視鏡的止血法の工夫. 鈴木博昭編. 消化器内視鏡のコツと落とし穴-上部消化管 2. 東京: 中山書店; 1997. p. 40-1.

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 (町田市民病院へ出向)	口腔外科学，口腔腫瘍
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. 顎関節症と痛みについて

1. 顎関節症患者の疼痛

顎関節症でみられる疼痛は顎関節痛と咀嚼筋痛に大別される。当科ではこれらの痛みの特徴と成因を従来より検討してきた。今回，開口時に顎関節に痛みを訴える患者を対象に顎関節上関節腔内麻酔を施行し，その後の顎関節痛と咀嚼筋痛の変化を加圧疼痛試験，疼痛誘発試験，顎運動時痛，Visual Analog Scale，開口量，耳介側頭神経麻痺など13種類の疼痛検査を用いて，時間経過とともに検討した。その結果，麻酔後1分では側頭筋部圧痛の39%，咬筋下部圧痛の31%，開口時痛の40%，オトガイ圧迫法の50%に疼痛の残存がみられ，麻酔後5分では側頭筋部圧痛の22%，咬筋下部圧痛の31%，開口時痛の23%，オトガイ圧迫法13%に疼痛残存がみられた。また麻酔後1分と5分の間で有意差が見られた検査は，オトガイ圧迫法，耳介側頭神経麻痺の出現，および開口量であった。これらより，開口時顎関節痛を訴える顎関節症患者では61-86%の咀嚼筋痛は顎関節痛に関連した疼痛であり，顎関節周辺部痛の1/3は顎関節に由来しない疼痛であることが示された。

2. 咬筋虚血モデルの作製と筋弛緩剤の影響

咀嚼筋痛に対しては麻酔下ラットの咬筋を用いて，エピレナミン投与による血行動態をレーザードップラー法にて検討した。その結果，エピネフリン投与により咬筋組織内血流は有意に減少し，咬筋虚血モデルの作製が可能となった。このモデルを用いて，中枢性筋弛緩剤である塩酸ランペリゾンの効果を判定した結果，本剤投与により咬筋血流の増加が生じることを確認した。

3. 歯科用日本語版マギル疼痛質問表の試作

顎関節症患者の訴える疼痛を日本語版マギル疼痛質問表で評価し，さらに，歯科疾患患者の訴える疼痛を疾患別に日本語版マギル疼痛質問表で評価し

た。その結果，歯科用日本語版マギル疼痛質問表として20項目が選択された。

II. 歯性感染症に関する研究

顎顔面領域における感染症の中では，歯あるいは歯周組織から発症する歯性感染症が多く，その発現頻度は，他の領域の種々な感染症に比して高いと言われている。今回私たちは，平成8年4月から平成9年10月までの19カ月間の第三病院歯科初診患者のうち，歯性感染症が，歯槽部から周囲組織へ進展波及した34症例について検討を加えた。その結果，臨床診断分類では，急性化膿性下顎骨骨膜炎が13例と最も多く，次いで急性化膿性上顎骨骨膜炎が11例であった。年齢別では，男女とも10代の症例はなかったが，20代30代で合計16例と半数近くを占めた。検出菌に関しては，膿汁を細菌検査に提出した24例のうち15例から23株の菌が検出され，*s. viridans*が9株と最も多く，嫌気性G(+)連鎖球菌が4株見られた。

III. 下顎骨関節突起骨折に対する髓内ピン刺入時の下顎管損傷の危険性について—骨折時の大骨片の形態からの推測—

下顎骨関節突起骨折の固定に用いる髓内ピンは，下顎骨形態によっては刺入時に下顎管損傷の危険性が懸念されている。一方，臨床では，術前に髓内ピンの刺入方向を設定し，下顎管損傷を予測することが望まれる。しかし観血的整復固定術の適応になる骨折では関節突起は偏位又は転位しているため整復後の関節突起を含めた下顎枝の形態予測には困難を伴う。そこで骨折時、偏位や転位することの少ない大骨片の形態から髓内ピン刺入時の下顎管損傷の可能性を推定することを目的として日本人晒浄下顎骨を用いて検討した。

大骨片の形態からの検討には，X線写真で計測しやすく，術中直視可能な下顎枝後縁を利用した。即ちX線写真上で下顎頸下端の後縁と隅角部を結んだ線分が下顎下縁平面となす角（下顎枝後縁角とする）を用いた。これを5°間隔で角度別に分け，同じ研究材料の既研究で判明している下顎管損傷の危険性のある下顎骨を振り分けた。

その結果，下顎頸上端中央を刺入目標とした場合には下顎枝後縁の角度が125°以上，下顎頸下端中央を刺入目標とした場合には105°以上において下顎管損傷の可能性のある下顎骨がみられた。また下顎枝後縁角が130°以上になると，下顎頸中央上端を刺入目標とした場合には約4%だが，下顎頸下端中央

を刺入目標とした場合は25%に認められた。

IV. 口唇口蓋裂患者の外科的矯正治療について

私たちは口唇口蓋裂患者に対して、咬合管理を中心とした一貫治療を臨床研究のテーマとして行っている。これら患者の中で著しい上下顎の不調和や、上顎骨の劣成長を伴う歯列狭窄などによる反対咬合は、歯科矯正治療や補綴治療のみでは限界がある。

本来、外科的矯正による咬合改善は、異常のある上顎を対象に手術すべきである。しかし上顎は唇裂・口蓋裂手術による手術的侵襲を受けているため、術後の後戻り、前方への移動量の限界、粘膜への血行障害の問題などから、手術が煩雑になり、上顎骨骨切りは可及的に避けるべきと考えている。

私たちが管理してきた口唇口蓋裂患者446名の中で、下顎骨骨切りによる顎矯正手術を行った43症例について検討した。

対象症例は、平均手術時年齢19歳(15~26歳)、男24例、女19例であり、手術の内訳は、下顎枝矢状分割法13例、köle法10例、Stepped Osteotomy法20例であった。

各症例の手術法の選択については上下顎の咬合関係を主に決定している。また手術後固定法は、近年では生体内で吸収するネジを用いて、強固に固定する方法を行い、上下顎の顎間固定は下顎枝矢状分割法のみに行っている。

術後の経過は良好で、後戻りはみとめていない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 木野孔司¹、杉崎正志、伊藤博哉¹、天笠光雄¹、田辺晴康、須田英明¹ (東医歯大)ほか。日本語版マギル疼痛質問表による口腔顔面領域疾患の病態診断法。日口科会誌1997; 46: 444-56.
- 2) 伊介昭弘、杉崎正志、鈴木智信、田辺晴康。下顎骨関節突起骨折に対する髓内ピン刺入時の下顎管損傷の危険性について—X線写真による側面像での検討—。日口腔外会誌1997; 43: 888-93.
- 3) Ikai A, Sugisaki M, Kim Y, Tanabe H. Morphologic study of the mandibular fossa and the eminence of the temporomandibular joint in relation to the facial structures. Am J Orthod Dentofac Orthop 1997; 112: 634-8.
- 4) 上村修三郎¹、前田直樹¹、細木秀彦¹、久保典子¹、竹内久裕¹ (徳島大)、杉崎正志。日本人顎関節症患者のX線断層撮影による下顎頭の前頭面形態の分析。日顎関節会誌1997; 9: 421-32.

II. 総説

- 1) 杉崎正志。顎関節症にみる科学 (1)。歯界展望1997; 89: 1121-7.
- 2) 杉崎正志。顎関節症にみる科学 (2)。歯界展望1997; 89: 1373-9.
- 3) 杉崎正志。顎関節症にみる科学 (3)。歯界展望1997; 90: 181-90.
- 4) 杉崎正志。顎関節症にみる科学 (4)。歯界展望1997; 90: 425-30.
- 5) 杉崎正志。顎関節症にみる科学 (5)。歯界展望1997; 90: 667-76.
- 6) 杉崎正志。顎関節症にみる科学 (6)。歯界展望1997; 90: 899-906.
- 7) 杉崎正志。顎関節症にみる科学 (7)。歯界展望1997; 90: 1181-91.
- 8) 杉崎正志。第1章 歯科で応用される新しい画像診断378。内視鏡検査。Dental Diamond 1997; 22(増刊号): 65-70.
- 9) 杉崎正志。ブラキシズムの文献紹介と文献的考察。日本歯科評論1997; 臨時増刊223-43.
- 10) 杉崎正志。顎関節症にみる科学 (8・完)。歯界展望1997; 90: 1423-31.

III. 学会発表

- 1) Aihara Y, Sagara N, Ikai A, Kim Y, Ohori Y, Sugisaki M, et al. Three cases of foreign body in oral tissue and the adjacent area. The 38th Congress of Korean Association of Oral & Maxillofacial Surgeons. Seoul. Apr.
- 2) 田辺晴康、伊介昭弘、林勝彦、杉崎正志。下顎骨骨髓炎の1例。第51回日本口腔科学会総会。新潟。4月。[日口科会誌1997; 46: 616-7]
- 3) 杉崎正志、金英声、田辺晴康。各種顎関節疼痛検査による顎関節疼痛局在の検討(予報)。第51回日本口腔科学会総会。新潟。4月。[日口科会誌1997; 46: 572-3]
- 4) 関口奈穂子、杉崎正志、鈴木茂、田辺晴康、岩本昌平¹、大島仁¹ (都立府中病院)。抗菌剤術前投与が抜歯後疼痛出現に及ぼす影響について。第51回日本口腔科学会総会。新潟。4月。[日口科会誌1997; 46: 718-9]
- 5) 杉崎正志、伊介昭弘、林勝彦、田辺晴康。側頭筋深層腱が原因と考えられる開口障害の1例。第163回日本口腔外科学会関東地方会。東京。5月。[日口腔外会誌1997; 43: 870]
- 6) 田辺晴康、杉崎正志、伊介昭弘。口唇口蓋裂患者の外科的矯正治療とその経過。第7回日本顎変形症学会総会。東京。6月。
- 7) 杉崎正志。(特別講演)顎関節症診断における諸候

査法の意義。日本歯科放射線学会第176回関東地方会・第16回北日本地方会第5回合同地方会。東京。7月。

- 8) 辻野正久, 武井一幸, 荒川 啓, 林 勝彦, 鈴木 茂。当科における過去10年間の歯原性腫瘍の検討。第81回成医会第三支部例会。東京。7月。
- 9) 杉崎正志, 伊介昭弘, 金 英声, 田辺晴康。各種顎関節検査による顎関節疼痛局在の検討。第10回日本顎関節学会総会。札幌。7-8月。
- 10) 伊介昭弘, 杉崎正志, 田辺晴康。下顎骨関節突起骨折に対する髓内ピン刺入時の下顎管損傷の危険性について(第2報)。第10回日本顎関節学会総会。札幌。7-8月。
- 11) 杉崎正志。臨床的顎関節診断の最前線。第3回日本国際歯科大会。横浜。10月。
- 12) 鈴木 茂, 杉崎正志, 金 英声, 関口奈穂子, 首村幸子, 田辺晴康。ラット咬筋虚血モデルにおけるNK433(塩酸ランペリゾン)の効果。13th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery。京都。10月。[日口腔外会誌1997; 43: 988]
- 13) 木野孔司¹, 杉崎正志, 伊藤博哉¹, 天笠光雄¹, 田辺晴康, 鈴木長明¹(¹東医歯大), ほか。各種歯科疾患疼痛の多元的評価および痛みへの言語表現調査。京都。10月。[日口腔外会誌1997; 43: 1016]
- 14) 武井一幸, 辻野正久, 荒川 啓, 権 宅成, 鈴木 茂。当科における最近の歯性感染症の検討。第82回成医会第三支部例会。東京。12月。
- 15) 田辺晴康, 杉崎正志。糸付き釣り針の使用経験。第263回東京歯科大学学会。千葉。3月。

IV. 著 書

- 1) Sugisaki M. Current controversy regarding the natural course of internal derangement of the temporomandibular joint. 3rd Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Bologna: Litosei-Rastignano-Bologna; 1997. p. 143-50.
- 2) Ikai A, Sugisaki M, Sagara N, Irooi K, Tanabe H. Open reduction of condylar process fracture using the Eckelt lag screw. 3rd Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Bologna: Litosei-Rastignano-Bologna; 1997. p. 361-5.

V. その他

- 1) 杉崎正志。米国 AAOP 発行の顎関節症 (TMD) 治療の最新ガイドラインの背景。ザ・クインテッセンス 1997; 16: 1329-36.
- 2) 杉崎正志。口腔顔面痛の概説 Okeson の "Orfacial Pain, Guideline for Assessment, Diagnosis, and Management" の第1章全訳。ザ・クインテッセンス 1997; 16: 1337-52.

輸 血 部

助教授: 星 順隆 輸血管理学, 小児輸血, 造血幹細胞移植

研究概要

I. 輸血に関する研究

最も重要な輸血部の業務は、安全な血液を必要に応じて迅速に提供する事である。しかし、輸血副作用を回避する最も有効な手段は輸血を必要最小限におさえることである。院内のみならず国レベルの安全を確保するために、副作用調査やシステムの改善を常に検討していかなければならない。

平成9年4月の健保改定にともない輸血同意書の使用が義務づけられたが、さらに9月より、輸血用血液および血漿分画製剤の投与記録をルックバックが可能な方法で10年間保存する事が厚生省より通告された。血液による AIDS 感染のみならず、パルボウイルス感染、異常プリオン感染(nCJD)の可能性など今後対応をせまられる多くの問題が提起されている。

その様な状況で、適正な輸血医療が行われるように、新しいシステムの構築を検討しているが、大きなテーマとして、「自己血輸血の適応拡大」と「輸血における Inspection & Accreditation (I & A) の実施」の検討を続けている。

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。特に、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、多くの症例で術前貯血した自己血のみで手術が可能なることを発表してきた。また、第50回米国血液銀行機構年次総会において、10歳以下の小児に対する術前貯血式自己血輸血の経験を報告した。これら一連の報告の成果として平成10年4月より、6歳未満の乳幼児に対する自己血輸血料金が4ml/kgで成人の200ml相当が請求できるよう改訂された。これは、小児に対する自己血輸血が適正に評価されるとともに今後の普及が見込まれる事を意味している。

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、エリスロポエチン(EPO)を併用することで十分量の貯血が可能であり、同種血輸血を回避できることを明かにした。さらにEPO適応を幼若小児に対して拡大する努力を続けている。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が、さらにEPOの適応の検討を行なっている。

また、小児のみならず、高齢者の自己血輸血も多くの問題を含んでおり、より安全な自己血輸血が実施できるように、検討を続けている。

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。

従来試験管を用い凝集法により行われていた血液型検査や交差適合試験が、ゲル凝集のマイクロタイプング・システム、またはビーズカラムのバイオビューを用いて簡易的に施行できる事を報告してきた。さらに、これらの方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。

3) 輸血とインフォームドコンセントに関する調査研究

輸血療法とインフォームドコンセントが大きな問題として取り上げられているが、本学附属病院においては、平成5年より輸血同意書の取得を義務づけてきた。その結果、院内の適正輸血が推進するとともに、当院の同意書が他院の参考にされ、全国的に輸血同意書が使用されるきっかけとなった。厚生省の班会議における調査として、関東甲信越地方の私立大学附属病院と大規模病院における輸血同意書の使用状況のアンケート調査を実施して、その結果を報告したが、健保改定後の変化を引き続き調査している。

4) I & A の実施

日本輸血学会関東甲信越支部会はI & A小委員会(委員長:慈恵医大,星 順隆)を発足させ、チェックリストを平成9年8月に公表した。このI & Aの実施方法や問題点を広く知らしめるべく、多くの地区で講演会が実施され、委員長である星は講師として広報に努めた。

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稼働させた。

また、小児科、DNAセンターとの協力で、移植細

胞のテロメア長を測定して、末梢血幹細胞移植の場合、ドナーの年齢が高齢の場合には問題が生じる可能性が有ることを報告した。

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かつ安全に施行するため、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するとともに、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

- 1) 杉田憲一, 小池健一, 森泰二郎, 星 順隆, 前田美穂, 生田孝一郎 ほか. 東京小児がん研究会(TCCSG)プロトコールにて治療した急性リンパ性白血病, 非ホジキンリンパ腫症例からの二次性白血病, 骨髄異形成症候群の発症率. 日小児血液会誌 1997; 11: 174-9.
- 2) 土田昌宏, 小池和俊, 秋山祐一, 星 順隆, 岡村 純, 堀部敬三, 土屋 滋, 河 敬世, 加藤俊一. 小児科医のための臓器移植の現状と未来. 小児科臨床 1997; 50: 2665-72.
- 3) Urashima M, Teoh G, Chauhan D, Hoshi Y, Ogata A, Treon S, Schlossman RL, Anderson KC. Interleukin-6 overcomes p21WAF1 upregulation and G1 growth arrest induced by dexamethasone and interferon- γ in multiple myeloma cells. Blood 1997; 90: 279-89.
- 4) Urashima M, Chen BP, Chen S, Pinks GS, Bronson RT, Debera DA, Hoshi Y, Teoh G, Ogata A, Treon SP, Chayhan D, Anderson KC. The development of a model for the homing of multiple myeloma cells to human bone marrow. Blood 1997; 90: 754-65.
- 5) Urashima M, Teoh G, Ogata A, Chauhan D, Treon SP, Hoshi Y, Anderson KC. Role of CDK4 and p16^{INK4A} in interleukin-6 mediated growth of

- multiple myeloma. *Leukemia* 1997; 11: 1957-63.
- 6) Urashima M, Teoh G, Ogata A, Chauhan D, Treon SP, Sugimoto Y, Kaihara C, Matsuzaki M, Hoshi Y, DeCaprio JA, Anderson KC. Characterization of p16^{INK4A} expression in multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2173-9.
- 7) Urashima M, DeCaprio JA, Teoh G, Ogata A, Chauhan D, Treon SP, Hoshi Y, Anderson KC. p16^{INK4A} promotes differentiation and inhibits apoptosis of JKB acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood* 1997; 90: 4106-15.
- 8) Akiyama M, Hoshi Y, Sakurai S, Yamada H, Yamada O, Mizoguchi H. Changes of telomere length in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 21: 167-71.
- 9) 木村英三, 落合和徳, 矢嶋 聡, 桑原慶紀, 友田 豊, 望月真人, 薬師寺道明, 前田平生, 星 順隆, 寺島芳輝. 婦人科悪性腫瘍手術症例の自己血輸血における Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) の有用性と術後細胞性免疫能の検討. *日産婦会誌* 1998; 50: 57-64.

II. 総 説

- 1) 星 順隆. 小児に対する術前貯血式自己血輸血. *小児科* 1997; 38: 329-37.
- 2) 星 順隆. 輸血に関する I & A. *治療学* 1997; 31: 621-3.
- 3) 星 順隆. 輸血. *つばさ* 1997; 18: 38-47.
- 4) 星 順隆. 輸血とインフォームド・コンセント. *外科* 1998; 60: 136-41.
- 5) 浅井 治, 星 順隆. 末梢血幹細胞移植の実際. *産婦人科の実際* 1998; 47: 29-33.
- 6) 星 順隆. 日本の I & A 米国との 40 年の格差を埋められるか. *Medical TEST Journal* 1998; 3: 9.

III. 学会発表

- 1) 星 順隆, 牧 信子. 輸血と I & A—関東甲信越支部会の対応—. 第 45 回日本輸血学会総会. 福岡. 5 月.
- 2) 永原慶子, 前田幸子, 横山正美, 堀口新悟, 鈴木明希, 永井高史, 星 順隆. 慈恵医大附属病院における血小板の適正使用. 第 106 回日本輸血学会関東甲信越支部会例会. 長野. 8 月.
- 3) Hoshi Y, Maki N, Asai O. Preoperative autologous blood transfusion in infants and children less than 10 years old. 50th Annual Meeting of American Association of Blood Banks. Denver. Oct.
- 4) 堀口新悟, 前田幸子, 横山正美, 鈴木明希, 寺井久

- 美子, 永井高史, 星 順隆. 梅毒を含む感染症検査管理と輸血システム. 第 107 回日本輸血学会関東甲信越支部会例会. 東京. 2 月.
- 5) 星 順隆. 輸血の Inspection & Accreditation とその実際. 第 46 回日本臨床衛生検査技師学会 ナイトセミナー. 名古屋. 5 月.
 - 6) 星 順隆. 自己血輸血; 限界への挑戦. 第 7 回兵庫県自己血輸血研究会. 神戸. 6 月.
 - 7) 星 順隆. 安全な輸血療法を目指した医療機関での体制について I & A (Inspection & Accreditation) の考え方. 日本輸血学会北陸支部会・中部地区臨床衛生検査技師会主催 輸血療法に関する学術講演会. 金沢. 6 月.
 - 8) 星 順隆. 輸血医療と Inspection & Accreditation (I & A) の必要性日本臨床衛生検査技師学会・東北技師会. 秋田. 7 月.
 - 9) 星 順隆. 輸血医療と I & A. 日本輸血学会関東甲信越支部会. 長野. 8 月.
 - 10) 星 順隆. 末梢血幹細胞移植. 鳥取血液懇話会. 米子. 9 月.
 - 11) 星 順隆. 輸血学会認定医と認定輸血技師の関わり. 第 5 平成 10 年回日本輸血学会秋期シンポジウムサテライトシンポジウム. 仙台. 11 月.
 - 12) 星 順隆. 自己血輸血 群馬赤十字血液センター第 5 回輸血講演会. 前橋. 11 月.
 - 13) 星 順隆. 輸血と I & A. その後の経緯 大学輸血研究会. 東京. 1 月.
 - 14) 星 順隆. 輸血と I & A. 日臨技千葉県輸血研究会. 千葉. 1 月.
 - 15) 星 順隆. 輸血 茨城赤十字血液センター講演会. 水戸. 2 月.
 - 16) 星 順隆. 自己血輸血の IC 輸血管理 第 11 回日本自己血輸血学会総会. 大宮. 3 月.
 - 17) 星 順隆. 輸血と I & A. 広島輸血研究会. 広島. 3 月.
 - 18) 星 順隆. 臍帯血による血液型判定の問題点. 小児輸血研究会. 大坂. 3 月.

V. その他

- 1) 星 順隆. 激変する輸血医療. 日本つばさ協会定例フォーラム「白血病治療—今日から明日へ—. 東京. 7 月
- 2) 星 順隆. 輸血の基礎知識・骨髄ドナーと自己血輸血. 骨髄移植推進財団・コーディネーター研修会. 東京. 9 月.
- 3) 星 順隆. 輸血と I & A. 東京都臨床衛生検査技師会研修会. 東京. 11 月.
- 4) 星 順隆. 小児輸血の問題点 福島県臨床衛生検査技師会 輸血研修会. 郡山. 12 月.
- 5) 星 順隆. 輸血と I & A. 神奈川輸血研究会講演. 横浜. 2 月.

病院病理部

教授：河上 牧夫	人体病理学：諸臓器の基本構築と病的変容，腫瘍病理
助教授：山口 裕 (病理学第2より出向)	人体病理学：特に腎・泌尿器の病理
助教授：高木 敬三 (病理学第1より出向)	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 (病理学第1より出向)	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 (病理学第1より出向)	人体病理学：特に肝とリンパ網内系の病理
講師：鈴木 正章 (病理学第2より出向)	人体病理学：特に泌尿生殖器・乳腺の病理
講師：池上 雅博 (病理学第1より出向)	人体病理学：特に消化器系の病理
講師：千葉 諭 (病理学第1より出向)	人体病理学：特に造血器・循環器系の病理

研究概要

病理部医長，医員の研究はすべて講座の管轄に置かれており，既に病理学講座の業績として記録されているので，それらの業績に関しては講座の研究概要を御参照願いたい。ここでは病理部固有のテーマとしてスタートした研究の概要のみを述べたい。

I. 腎癌 MAP-kinase の動態

発癌機構における細胞膜のチロジナーゼ活性から MAP (mitogen activating protein) の成立までのカスケードの存在が発見されてまだ新しい。腎癌手術例 324 例の MAP 活性の動態を検討して次の結果を得た。1) MAP-kinase 活性の細胞内分布は apical (AP), cytoplasmic (C), perinuclear (PN), intranuclear (N) の四型に大別される。2) 組織型では充実細胞と一部粗大囊胞型の淡明細胞型で N が強く，AP も亢まる。3) DTA 分化では A-特性ほど強反応を呈する。4) 細胞型では淡明型で AP, PN, N が高いのに比し，顆粒型好酸性ではむしろ胞体型 C が亢まる。5) 腫瘍サイズの増大とともに若年層ではいずれの分布も強くなるのに対し，高齢層では逆に低下する。

以上のことより MAP-kinase は腎癌に於いても甲状腺癌同様に悪性増殖の度が進めばより強化されている事が判明し，強力な増殖マーカーになりうると考えられた。

II. Plummer 病の形態徴の解析

機能性甲状腺腫 Plummer 病 28 例の腫瘍の組織観察，形態計測ならびに増殖関連マーカー染色を行った。その結果は 1) 年齢は 19 歳から 79 歳に分布するが，中心は 45 歳で腺腫や癌腫の好発年齢よりも数歳以上も若年層に偏位している。2) 性別は圧倒的に女性に多い (92% 以上)。3) 半数以上は多発例で平均結節数は 2.8。この数は加齢と共に増大傾向を示す。4) 結節の大きさは長径 $39\text{ mm} \pm 16\text{ mm}$ と概して大きいのが好発年齢に近いほどサイズが抑えられ，若年側，高齢側に増大傾向を示す。しかし一方で男性ほど大型化する傾向を示す。5) 非腫瘍部の濾胞径は対照例に比し著しく小さい ($1/5 \sim 1/50$)。6) 増殖の特徴は濾胞の粗大な囊胞化と同上皮の著しい細嚢形成，小濾胞の発達抑制である。増生濾胞の粗大なものではスポンジ様のスケスケの蜂窩状化するものも見られた。甲状腺濾胞上皮には生理的にも三つの構造的分節 (Duct-Tubule-Acinus) が認められる事を指摘したが Plummer 病では A 分節が抑えられ，対照的に酵素活性の高い D 分節上皮が増殖刺激を受けていることが判明した。

III. 心筋線維の内分泌活性に関する研究

42 例の剖検心の洞房結節 (SA)，房室結節 (AV)，右房 (RA)，左房 (LA)，右室 (RN)，左室 (LV) を選び，同部の心筋線維の横断面の原線維 AM の電子顕微鏡像を計測した。これと心房性 Na 利尿ペプチド (ANDP) の関係を検討した。結果は 1) 胎児心は海綿状ネットワークの心筋線維内に細胞膜直下の AM の輪状単位が無数に出現する。2) 成長期にこれら単位毎に縦分離 LS が生じて独立心筋線維が出現してくる。LS-power は熟年期まで多少高まるが，以降は減少し加齢とともに心筋線維は太くなる。3) 独立心筋線維は周辺ほど AM の太さ，密度が高く，中央ほど疎になる (monocoque 構造で伸展，捻りに強い)。4) SA から LV にかけて次第に AM は密度，絶対量とともに増加する。5) 平均的に壁の stretch load の高い LV, RV, LA は monocoque 型，RA は逆に軸性，SA, AV では瀰漫性のパターンを呈する。6) 心房性 Na ペプチド (ANDP) の内分泌活性は新心筋と旧心筋に対して乏しく， $RA > LA$ などの心房区間に亢まる。異歴史性の存在を示唆する刺激伝導系は電氣的興奮刺激の modulator 分化であるのに対し，内分泌活性はむしろ洞～房～室～円錐～幹への管の分節分化の中で preventricular reservoir の distensibility との関連が強く示唆された。つまりこのホルモン機構は心房の伸展刺激を通し利

尿を付けることにより心の機能負荷を減じ、収縮力を亢める自律的調節の一つで、心内での Starling の局所法則が心外に“拡張された法則”とも言えよう。

IV. 肺癌の臨床病理学的研究

肺癌剖検例 786 例を観察して癌細胞動態を再検討した。1) 肺癌は男性では 50 歳代に加速発生する中高年齢者癌であるが、女性ではピークが 10 歳高令側により加速性が弱い。2) 時代と伴に一途に増加している。3) 扁平上皮癌 (SC), 腺癌 (A) が等比率で圧倒的に多いが、小細胞癌 (S), 未分化癌 (U) がそれに次ぐ。4) S, SC, U, A の順に男性優位性が薄らぐ。5) 発生部位は bronchioalveolar 区間に圧倒的に多く、肺胞上皮区間がそれに次ぐ。後者にしばしば SC が生じうる。6) リンパ節 (LN) 転移は拒否型、強制型、瀰漫嗜好型に大別され、一方遠隔転移は近隣型、骨髄・肝・肺型、脳・腎型、副腎型が区別される。以上より肺癌は殆どが呼吸細気管支-肺胞系に生じ、リンパ液嗜好性、組織液嗜好性、血液嗜好性など生物活性は主として細胞の固有形態にある程度反映されている。これらの観点から肺実質理解に立脚した肺癌の組織分類が早急に望まれる。

V. 膀胱癌の臨床病理学的研究

当教室における膀胱癌剖検例約 140 例の再検討を試みた。結果は 1) 年齢頻度分布は男性では 70 歳をピークとする山型の分布を示した。女性では 30 代から散発し、70 歳以降に低い山型の分布がみられた。2) 膀胱全摘例の殆どは男性であった。3) 他癌との合併例は 16% と高率に認められた。合併癌の原発部位は消化器、造血器、内分泌器、呼吸器など多彩であった。4) 原発巣は三角部、後壁、尿管口周囲に多かった。5) 浸潤、転移先では膀胱内転移が多く、また後腹膜、腹膜進展が 30% 以上に認められた。肺、肝、骨髄、リンパ節転移はほぼ同率であった。6) 転移部位相互の相関率は殆んどが正相関を示した。以上より膀胱癌は性差の大きい、高齢癌である。進展、拡大様式は解剖学的位置と組織的 grade に比較的忠実である。しかし一旦浸潤すると high risk 腫瘍群に属すると考えられる。

VI. 頭頸部疾患の incidence 分析

耳鼻科領域は外界物を内界化する手続きのための粘膜上皮系の分節的分化、神経系、リンパ組織の三組関係にある。これらの構造分化に諸疾患がどう関連しているかを知るため、耳鼻科生検例 7866 を観察した。結果：(1) 30 歳以降は女性は男性の 1/2 で且

つ更年期は発症抑制が見られる。(2) 喉頭・鼻腔疾患が圧倒的に多く、扁桃、舌、上咽頭がこれに次ぐ。(3) 疾患種は扁平上皮癌 (SCC) が断突に多く、声帯ポリープ、副鼻腔炎、慢性扁桃炎がこれに次ぐ。(4) 口腔領域では SCC が圧倒的に多く、口蓋では乳頭腫が好発する。(5) 唾液腺では多型腺腫、腺リンパ腫、唾石症、粘表皮腫、腺様嚢胞癌の順に好発する。(6) 腺リンパ腫は女性の腫瘍である。腺様嚢胞癌は女性に多く、類表皮癌は男性にやや多く、唾液腺に集約する。(7) 悪性リンパ腫は咽頭輪に集約する。(8) 未分化癌は殆ど男性の鼻、上咽頭、扁桃に多い。このように鼻腔・喉頭系の不断の stress の大きさは口腔・咽頭系へのそれに比し大きい。女性の更年期発症抑制、男性の好発領域にあって、腺リンパ腫、多型腺腫や腺様嚢胞癌の gynecotropism は hormonal な要因を想起させる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukunaga M, Endo Y, Nomura K, Ushigome S. Small cell carcinoma of the ovary: a case report of large cell variant. *Pathol Int* 1997; 47: 250-5.
- 2) Fukunaga M, Miyazawa Y, Ushigome S. Endometrial low-grade stromal sarcoma with ovarian sex cord-like differentiation: Report of two cases with an immunohistochemical and flow cytometric study. *Pathol Int* 1997; 47: 412-5.
- 3) Fukunaga M, Naganuma H (Sendai City Hsp), Nikaido T, Harada T, Ushigome S. Extrapleural solitary fibrous tumor: a report of seven cases. *Mod Pathol* 1997; 10: 443-50.
- 4) Fukunaga M, Endo Y, Ushigome S. Gynandroblastoma of the ovary: A case report with an immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch* 1997; 430: 77-82.
- 5) Fukunaga M, Nomura K, Mastumoto K, Doi K, Endo Y, Ushigome S. Valva angioyofibroblastoma: Clinicopathological analysis of six cases. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 45-51.
- 6) Fukunaga M, Ushigome S. Angioyofibroblastoma of the vulva: A case report with an immunohistochemical and ultrastructural study. *Jikeikai Med J* 1997; 44: 115-21.
- 7) Nomura K, Aizawa S. A histo-genetic consideration of ovarian mucinous tumors based on an analysis of lesions associated with teratomas or Brenner tumors. *Pathol Int* 1997; 47: 862-5.

II. 総 説

- 1) 河上牧夫. 良い病理標本を得るためのコツ. *JOHNS* 1997; 13(10): 1457-66.
- 2) 河上牧夫, 鈴木正章, 藍沢茂雄. 病理検査に求められる病変・生体情報. *JOHNS* 1997; 13(10): 1485-500.
- 3) 藍沢茂雄, 三杉和章, 海老原善郎, 河上牧夫, 松嵯理, 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. 平成7年度 がん・心臓病の基礎的研究事業報告書 1997; 13-25.
- 4) 山口 裕. 移植腎の病理と Banff 分類, 特集 腎生検の病理診断. *病理と臨床* 1997; 15: 520-30.

III. 学会発表

- 1) 河上牧夫, 鈴木正章, 原田 徹, 伊東慶悟, 金網友木子, 二村 聡. 乳癌組織と核サイズ. 第5回日本乳癌学会総会. 東京. 7月
- 2) 河上牧夫, 豊田智里(東女医大), 鈴木正章, 池上雅博, 原田 徹, 伊東慶悟 ほか. 心筋細胞の部位的 heterogeneity と内分泌機能. 第1回心臓血管内分泌学会. 横浜. 11月. [日内分泌会誌 1997; 73: 339]
- 3) 河上牧夫, 鈴木正章, 池上雅博, 西川俊郎, 笠島 武, 鬼塚史郎 ほか. 腎癌における MAPkinase 活性の動態. 第86回日本病理学会総会. 札幌 6月. [日病理会誌 1997; 86(1): 194]
- 4) 河上牧夫, 鈴木正章, 池上雅博, 西川俊郎, 笠島 武, 神戸雅子 ほか. Plummer 病の機能形態の特徴. 第70回日本内分泌学会学術総会. 東京. 10月
- 5) 河上牧夫. 特別講演: 甲状腺増殖病変の病理. 琉球大学医学部. 12月.
- 6) 河上牧夫. 増殖病変の形態法則. 慈恵医大同窓会横浜支部講演. 2月.
- 7) Yamaguchi Y, Tanabe K, Horita S, *et al.* Long-term effects of cyclosporin on the renal structure and/or function of allografts surviving more than five years after transplantation. 14th International Congress of Nephrology. Sydney. May.
- 8) 山口 裕. (宿題報告)慢性腎炎と移植腎. 第114回成医会総会. 東京. 10月.
- 9) 山口 裕. (シンポジウム)細胞・臓器移植の病理—腎移植の病理. 国際病理アカデミー. 東京. 11月.
- 10) Yamaguchi Y. The histopathology of renal allograft rejection. III International CME & Update in Surgical Pathology. Lucknow. Jan.
- 11) Yamaguchi Y, M J Mihatsch (Basel Univ). Histopathology of thrombotic microangiopathy in nephrectomized allografts of recipients treated with cyclosporine. [日病理会誌 1997; 86: 294]
- 12) 福永真治. (教育講演)絨毛性疾患, 特に胞状奇胎の

病理. 第26回日本婦人科病理コルポスコープ学会. 東京. 7月.

- 13) Fukunaga M. (Invited lecture) Flow cytometric DNA analysis of hydatidiform mole. The first Japanese-Korean Joint Meeting of Gynecological Pathology. Tokyo. Nov.
- 14) 福永真治. (教育講演)スライドセミナー(婦人科), Placental site tropho-blastic tumor. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月.
- 15) Fukunaga M, Naganuma H (Sendai City Hsp). Harada T, Nikaido T, Masui F, Takai S, *et al.* Extropleural solitary fibrous tumor (SFT): A report of seven cases. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月.
- 16) Sakata A, Takeda A, Takasaki S. Three-dimensional image analysis of the hepatic restructuring in liver cirrhosis. 11th International Congress on Diagnostic Quantitative Pathology. Siena. Oct. [Abstract book 1997: 164]
- 17) 酒田昭彦, 高崎 捷, 武田淳史, 崔 順今, 遠藤泰彦, 千葉 諭 ほか. 肝硬変における実質・間質改築の三次元画像解析. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 328]
- 18) 酒田昭彦, 竹内行浩, 武田淳史, 遠藤泰彦, 千葉 諭. 軟口蓋に発生した筋上皮腫の一例. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 362]
- 19) 千葉 諭, 遠藤泰彦, 武田淳史, 酒田昭彦, 羽野 寛, 高崎捷 ほか. 死産児・新生児死亡例の心重量の検討: 心奇形例と非心奇形例との比較. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 368]
- 20) 鈴木正章, 宍倉有里, 加藤弘之, 菊地 泰, 古里征国, 藍沢茂雄. ペリニ管癌(集合管癌)の組織化学的検討. 第86回日本病理学会総会. 札幌. 6月. [日病理会誌 1997; 86: 322]

IV. 著 書

- 1) 山口 裕, 両角国男編. 移植腎病理研究会第1回学術集会記録集. 今日の移植 10 巻. 東京: 日本医学館; 1997.

V. その他

- 1) 藍沢茂雄, 三杉和章(横市大), 海老原善郎(東医大), 河上牧夫, 松嵯理(千葉がんセ), 鈴木正章, 宍倉有里. 早期腎癌の診断と特徴に関する臨床病理学的研究. 平成7年度がん・心臓病の基礎的研究事業報告書 1997: 13-25.
- 2) 山口 裕. 尿管管間質・血管. 最新医療ゼミナール. 腎生検の見方と考え方. 1997; 944: 1-9.

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および 遺伝子解析
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、遺伝 子導入法の開発
講師：松島 宏 (兼任)	神経系の分子生物学
講師：井田 博幸 (兼任)	遺伝病の遺伝子解析および 治療

研究概要

遺伝子治療部門とは遺伝子治療、遺伝病の遺伝子解析と遺伝子治療、呼吸器疾患の病態解析、糖尿病の遺伝子治療、糸球体腎炎の遺伝子治療、肝細胞癌の遺伝子治療などにつき研究を進めている。下記にそれぞれに関して概要を述べる。

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. 日本人の嚢胞性線維症 (cystic fibrosis) 患者における CFTR 遺伝子変異の解析

CF は本邦では極めてまれな疾患と考えられているが、我々は現在までに数例の CF 患者の原因遺伝子 CFTR 解析を行ない、そのうち 14 歳女児患者 1 例が、稀な変異 H1085R のホモ接合体であることを証明した。

2. びまん性汎細気管支炎 (DPB) の発症機序に関する研究

DPB は CF と類似の呼吸器病態を呈するため、本症が CF の一亜型である可能性について引き続き検討した。CFTR 遺伝子の intron 8 の poly T 多型解析では、DPB 患者 25 例中 5 例が 5T/7T のヘテロ接合体であり、一方健常者 25 人では 5T アリルが一例も観察されなかったことから、同遺伝子 intron 8

の 5T が DPB の発症に関わる可能性が示唆された。

3. 肝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

マクロライド剤およびニコチンの肝細胞に対する遺伝子発現の制御作用について、培養気道上皮細胞を用いて検討した。現在までにこれらの薬剤が、pro-GRP, GRP 受容体、 β -デフェンシン (HBD) のそれぞれの遺伝子発現を、減弱ないし増強させることを見出し、病態形成あるいは治療効果における作用機転の一部を明らかにした。

4. 肺線維症の病態解析と遺伝子治療に関する基礎的研究

間質性肺炎・肺線維症において病勢に応じ上昇する血清 LDH に関し、LDH の M 鎖をコードする LDR-A 遺伝子の発現が炎症刺激で制御されることを明らかにしたが、この制御機構に関し、転写および転写後の側面から詳細に検討した。また難治性の肺線維症の治療として遺伝子治療の可能性を探るため、肺胞上皮細胞への特異的な遺伝子導入に関し plasmid ベクターを用いて検討し、TTF-1 制御機構の付加が肺胞上皮特異的遺伝子導入に有効であることを示した。

5. 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蛋白 proGRP について、その遺伝子発現、alternative splicing の状況を明らかにし、さらに SCLC 特異的発現の制御機構を解明のうえ、これらを利用した SCLC に対する新しい遺伝子治療法の開発を引き続いて検討中である。

II. 遺便病等の遺伝子治療法の開発

対象疾患は Sly 病, Gaucher 病, Krabbe 病, Adrenoleukodystrophy および神経損傷である。本年度は 1) Sly 病遺伝子治療の標的細胞としてのマクロファージの有用性を明らかにした。2) Gaucher 病の欠損遺伝子である glucocerebrosidase を発現するアデノウイルスを作製しマウスに投与した

ところ Gaucher 病の罹患臓器すべてに発現が認められた。現在モデルマウスを用いて治療効果を検討中である。3) Krabbe 病はアデノウイルス、レトロウイルスを用いて出生前遺伝子治療をめざし実験を行っている。今年度は欠損酵素を発現するウイルスベクターを作製した。4) 九州大学神経内科, およびブリティッシュコロンビア大学との共同研究で Adrenoleukodystrophy の遺伝子治療の基礎研究を行っている。当部門では Adrenoleukodystrophy の欠損遺伝子である ALDP を発現するアデノウイルスを作製した。5) バキュロウイルスの遺伝子治療ベクターとしての有用性を検討している。今年度はバキュロウイルスがラット初代培養アストロサイトに感染することを明らかにした。6) 都立神経研究所との共同研究で神経損傷に GDNF を発現するアデノウイルスが, その治癒過程促進に有効であることを明らかにした。

III. 遺伝病の遺伝子解析

Gaucher 病 (CD) はグルコセレブロシダーゼ (GCR) の活性低下によって引き起こされる遺伝子性代謝異常症のひとつである。その臨床表現型が極めて異質性に富むことを臨床の特徴としている。この異質性は GCR 遺伝子変異の多様性によって引き起こされると考えられている。日本人 GD の遺伝子変異は欧米人と異なり 7 つの common mutation のスクリーニングでは同定できない変異の頻度が高いことが我々の検討により明らかとなった (Hum Genet 95: 717, 1995)。そこで我々は未同定の変異について SSCP 法を用いて 47 例の日本人 GD の遺伝子変異について検討し, 従来報告のない新しい変異を 4 つ同定した。また, D409H/D409H の遺伝子型をもつ GD が水頭症, 弁石灰化などの特異な臨床症状を呈することを明らかにした。

IV. 糖尿病・代謝・内分泌疾患に関する研究

内科 3 と兼任である佐々木らは前年に引き続いて 2 型糖尿病の発症機序に関する研究と, 1 型糖尿病の遺伝子治療に関する基礎的研究を行った。2 型糖尿病の発症因子であるインスリン抵抗性の関与する代謝経路を明らかにする目的で, 骨格筋で発現する遺伝子について obese/insulin resistance syndrome を呈する ob/ob マウスと lean マウスを比較した differential display を行い ob/ob マウスで down regulation される EST を同定し, 遺伝子構造の解析を進めている。一方, 非内分泌細胞を用いた遺伝子治療法を開発するため, ヒト・インスリン cDNA

を発現ベクターに組み込み種々の細胞に導入した。prohormone convertase が非内分泌細胞では存在しないため, 本来 processing される C-鎖のアミノ酸配列を変換することで mature なインスリン分泌を得ることに成功した。さらにヒト単球様細胞 (THP-1) をマクロファージへ分化させたところ, この変換効率は大きく誘導されることが判明し, 造血幹細胞の分化を利用した遺伝子治療の可能性を示唆した。

V. 肝疾患に対する遺伝子治療の基礎的研究

先天代謝異常症, 急性肝不全, 肝癌の治療, 異種移植における免疫抑制などを対象として, 遺伝子治療におけるベクターの投与方法の検討を行い, 無血的肝灌流法の有用性を報告している。現在, 投与条件の検討を小動物および大動物にて検討している。このなかで, 原発性肝癌に対する遺伝子治療の基礎的検討を開始しており, 自殺遺伝子システムと投与方法の工夫から良好な結果を得ている。

VI. 糸球体腎炎に対する遺伝子治療

我々が開発した炎症部位特異的遺伝子導入法を用い, ヒト Goodpasture 症候群のマウスモデル (抗基底膜抗体誘導腎炎) に抗炎症性サイトカインの IL-1ra を導入, 腎炎進行の抑制に成功した。現在その局所特異性を向上させるため Cre/loxP システムを用い, 炎症特異的に発現する IL-1 のプロモーターでドライブされる IL-1ra 発現システムの開発に取り組んでいる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 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 Metab Dis* 1997; 20: 67.
- 2) Uyama E, Uchino M, Ida H, Owada M, Eto Y. D409H/D409H genotype in Gaucher-like disease. *J Med Genet* 1997; 34: 175.
- 3) Ohashi T, Iizuka S, Sly WS, Machiki K, Eto Y. Efficient and persistent expression of beta-glucuronidase gene in CD34+ cells from human umbilical cord blood by retroviral vector (in press 1998). *Eur J Haematol*.
- 4) 青木 薫, 吉村邦彦, 帆足茂久, 牛尾龍朗, 田井久量, 伊坪喜八郎, 高木敬三, 岡野 弘, 腫瘍組織内にサ

ルコイド様反応を認めた原発性肺腺癌の1例. 日胸疾患誌 1997; 235: 467-70.

- 5) 岡本友好, 二川康郎, 稲垣芳則, 青木照明, 大橋十也. 組み替えアデノウイルスによる肝細胞への遺伝子導入における投与法に関する基礎的検討. 日外会誌 1997; 98: 656.
- 6) Yokoo T, Kitamura M. IL-1 β depresses expression of the 70-kilodalton heat shock protein and sensitizes glomerular cells to oxidant-initiated apoptosis. *J Immunol* 1997; 159: 2886-92.
- 7) Yokoo T, Kitamura M. Unexpected protection of glomerular mesangial cells from oxidant-triggered apoptosis by bioflavonoid quercetin. *Am J Physiol* 1997; 273: F206-12.

II. 総説

- 1) 吉村邦彦. 嚢胞性線維症に対する遺伝子治療. *Molecular Medicine* 1997; 34: 494-504.
- 2) 吉村邦彦, 飯塚佐代子, 安斎千恵子. 嚢胞性線維症. *臨床検査* 1997; 41: 687-92.
- 3) 井田博幸. 日本人ゴーシェ病の遺伝子変異および臨床症状の特徴. *日先天代謝異常会誌* 1997; 13: 269-72
- 4) 井田博幸. 新しい薬—セレデース. *小児科診療* 1997; 7: 1188-9
- 5) 大橋十也. 骨髄幹細胞を標的とした遺伝子治療の現状. *現代医療* 1997; 29: 93-8.
- 6) 佐々木敬, 田嶋尚子. IDDM の成因—遺伝因子と環境因子の相互作用. *専門医のための糖尿病学レビュー '97*. 1997: 85-91.
- 7) 溝淵杏子, 佐々木敬, 根本昌実, 池田義雄: 糖尿病の分子メカニズム. *周産期医学* 1997; 26: 323-8.
- 8) 衛藤義勝. 成人期発症のリポドーシス, *医学のあゆみ* 1997: 181: 1091-7.
- 9) 衛藤義勝. スフィンゴリポドーシスの遺伝子治療. *The Lipid* 1997; 8: 67-72.

III. 学会発表

- 1) Anzai C, Aoki K, Tanabe O, Shimizu A, Uchida K, Eto K, Yoshimura K. Modulation of gene expression by nicotine in airway epithelial cells. American Lung Association—American Thoracic Society 1997 International Conference. San Francisco. May.
- 2) Tanabe O, Shimizu A, Anzai C, Aoki K, Uchida K, Eto K, Yoshimura K. Analysis of structure and expression of the CC10 gene in individuals with diffuse panbronchiolitis. American Lung Association—American Thoracic Society 1997 International Conference. San Francisco. May.

3) Shimizu A, Tanabe O, Uchida K, Anzai C, Aoki K, Eto Y, Yoshimura K. Regulation on expression of the lactate dehydrogenase A and B genes by inflammatory stimuli in alveolar epithelial cells. American Lung Association—American Thoracic Society 1997 International Conference. San Francisco. May.

4) Ida H, Eto Y. Effects of enzyme therapy and bone marrow transplantation for 15 Japanese patients with Gaucher Disease. The 7th International Congress of Inborn Error of Metabolism. Vienna. May.

5) Ida H, Eto Y. Genetic and clinical studies of 25 Japanese patients with neuropathic Gaucher disease. The 16th International Society for Neurochemistry. Boston. July.

6) Ohashi T, Kobayashi H, Izuka S, Sly WS and Eto Y. Gene therapy for Sly disease. The 7th International Congress of Inborn Error of Metabolism. Vienna. May.

7) Sasaki T, Nemoto M, Ohashi T, Mizobuchi K, Eto Y, Tajima N. Down regulation of mRNA level for X-linked genes and haploinsufficiency associated with male sex chromosome aneuploidy. American Society of Human Genetics. 47th annual meeting. Baltimore. October.

8) Futagawa Y, Okamoto T, Eto Y, Ohashi T, Aoki T. An effect of the asanguineous liver perfusion method for adenovirus-mediated gene transfer into hepatocytes. 37th World Congress of Surgery. Acapulco. August.

9) Futagawa Y, Okamoto T, Eto Y, Ohashi T, Aoki T. Efficiency of adenovirus-mediated gene transfer into hepatocytes of by the asanguineous liver perfusion method. 4th Asian Hepatobiliary Pancreatic Surgery Meeting. Tokyo. June.

10) Yokoo T, Kawamura T, Sakai O and Kitamura M. Unexpected protection of glomerular mesangial cells against oxidant-triggered apoptosis by a bioflavonoid quercetin. XIVth International Congress of Nephrology. Sidney. June.

11) Yokoo T, *et al.* Iflamed site-specific gene delivery using bone marrow derived ICAM-1 ligand positive vehilce cells. 30th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. San Antonio. November.

IV. 著書 (分担執筆)

- 1) 吉村邦彦. 呼吸器疾患の遺伝子治療. 貫和敏博編, 呼

吸器疾患, 最新内科学体系プログレスシリーズ 11. 東京: 中山書店, 1997.

2) 衛藤義勝: 先天代謝異常症, Annual Review 内分泌, 代謝, 東京: 中外医学社. p. 102-7, 1997.

3) 衛藤義勝: アスバラギン酸代謝異常症, 小児科学, 東京: 医学書院, p. 267, 1997.

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
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)	腫瘍免疫における抗原提示細胞の機能

研究概要

I. 養子免疫療法

引き続き養子免疫療法に関する基礎的, 臨床的検討を行った。腫瘍特異的 CTL の効率的誘導法確立を検討する目的で, 抗原提示細胞を利用した誘導をマウスモデルで検討した。

II. 抗腫瘍薬・放射線照射による細胞周期への影響と細胞死の誘導

治療により腫瘍細胞が細胞死に至る過程を細胞周期回転およびアポトーシス誘導経路の面から検討している。トポイソメラーゼ II 阻害薬の代表であるエトポシドは投与濃度により細胞周期回転の停止と細胞死を誘導するが, その際 Myc, p21cip1, bcl-xL の変化が平行して観察された。薬剤濃度による細胞障害の差異は DNA 障害の程度に起因すると考えられ, さらに検討をすすめている。放射線照射による DNA 障害に対して細胞は ATM, p53 タンパクを介して反応する。p53 を欠損している白血病細胞に X 線 10 Gy を照射すると細胞周期回転上 G2 arrest を生じた後アポトーシスに陥ることを明らかにした。細胞周期は G1/S, G2/M 移行期にチェックポイントを有し増殖に必要な修復を施すと考えられている。そこで G2 arrest の機序について G2/M 期移行の調節を司っている cdc2 kinase 活性を調べたところ, 一過性の低下の後回復するという結果が得られた。リン酸化活性の回復とアポトーシスの出現は経時的に一致しており, この関連性について検討を試みている。

III. 樹状細胞と癌細胞の細胞融合による特異的癌免疫の誘導

強力な抗原提示細胞である樹状細胞と癌細胞を細胞融合法により融合させ, その融合細胞で宿主を免

疫することにより、抗腫瘍効果を示す腫瘍免疫の誘導を試みる研究を行った。骨髄由来樹状細胞の採取と癌細胞との細胞融合は、その先駆的研究を行った Dana-Farber 癌研究所の Jianlin Gong 博士らより直接技術指導を受け、その後独自の工夫を重ねて技術的にはほぼ確立されたが、細胞融合の効率の検討などいくつかの今後の課題を残している。BALBc マウス由来の肝癌細胞 BNL を用いて融合細胞によるワクチン効果を検討した。樹状細胞と BNL 細胞の融合細胞により免疫されたマウスは BNL 細胞の移植を強く拒絶した。このようなマウスの spleen cell には BNL 特異的な CTL 活性が認められた。また、前もって BNL 細胞を移植したマウスに融合細胞を投与する腫瘍治療モデルにおいては、処置群においてマウスの生存期間の延長、腫瘍発育の遅延、約 30% の治癒等が認められた。今後、さらなる治療効果の向上を目指して検討を行う予定である。

IV. IL-12 を中心とした脳腫瘍に対する免疫遺伝子療法

我々は悪性脳腫瘍に対する新たな治療方法として、近年クローニングされた IL-12 を用いた免疫遺伝子療法の治療効果の検討を行った。costimulatory molecules である ICAM-1 や B7-1 をマウスグリオーマ細胞に遺伝子導入し、この遺伝子導入細胞を用いて担癌マウスにワクチン療法を行ったところ、ICAM-1/B7-1 両遺伝子導入細胞と IL-12 の腹腔内投与を併用することにより、脳腫瘍マウスの生存期間を有意に延長させることができた。また、IL-2 遺伝子導入細胞と IL-12 を直接脳腫瘍内に投与しても生存期間を延長させることができた。これらの結果から、IL-12 を中心とした免疫遺伝子療法はヒトグリオーマに対しても有効である可能性が示唆された。

V. マウス大腸癌発生における β カテニンの役割

APC 遺伝子や β カテニン遺伝子の変異が Wnt シグナル伝達系の活性化を介してヒト大腸癌の発生に深く関与しているとの報告が相次いでいる。そこで我々は、腫瘍発生における変異 β カテニンによる上皮細胞の腫瘍化を直接的に証明するために、変異型 β カテニンを強制発現するコンディショナル・トランスジェニックマウスの作製を試みた。マウスにおいて強力かつ普遍的なプロモーターとして働く CAG プロモーターの下流に変異型 β カテニン遺伝子を結合させ、その連結部位に、部位特異的組換え酵素 Cre の認識配列である loxP で挟まれた polyA

付き GFP 遺伝子 (Green Fluorescent Protein) を挿入することにより、変異 β カテニン遺伝子の転写、翻訳が起こらないようにしたコンストラクトを作製しトランスジェニックマウスを樹立した。これにより、体内の殆どの組織では GFP を発現し、Cre を作用させることにより、loxP 配列で挟まれた GFP 遺伝子が抜け、変異型 β カテニンが Cre 発現細胞でのみ特異的に発現される事が期待される。変異型 β カテニンは実際にヒト大腸癌で検出される β カテニンの変異と同様な、GSK3 β (Glycogen synthase kinase 3 β) によるリン酸化部位のセリン、トレオニンをアラニンに置換したものを用い、さらに HA タグ (Hemagglutinin) を付与した。このマウスの胎児由来線維芽細胞においては、GFP の発現のみが認められ、次いでこの細胞に Cre を発現させることにより、核に強い β カテニンの染色性が認められた。さらに、PCR 法で計画通りの組換えが起こり、loxP 配列で挟まれた領域が排除され、CAG プロモーターの直下流に変異型 β カテニンが配置されている事を確認した。以上により組織、時期特異的に変異型 β カテニンを発現するコンディショナル・トランスジェニックマウスが樹立されたと考える。現在、各種臓器に Cre を発現させ、腫瘍の発生が見られるか検討中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Karasawa T, Shirasawa T, Ohkawa Y, Kuramoto A, Zeniya M, Toda G, *et al.* Association between frequency of amino acid changes in core region of hepatitis B virus (HBV) and the presence of precore mutation in Japanese HBV carriers. *J Gastroenterol* 1997; 32: 611-22.
- 2) 大谷 圭. マウス担癌モデルにおける免疫抑制機構の解析. *慈恵医大誌* 1998; 113: 39-52.
- 3) Hayashi A, Suzuki K, Narita T, Yui R, Zeniya M, Toda G, *et al.* Induction of autoimmune-like hepatic and ductal lesions by administration of lipopolysaccharide in mice undergoing graft-versus-host reaction across MHC class I difference. *Immunol Lett* 1997; 59: 159-70.
- 4) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, *et al.* Present status of autoimmune hepatitis in Japan- correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. *J Hepatol* 1997; 26: 1207-12.
- 5) 本間 定, 穂苧厚史, 河辺朋信, 島田青佳, 小井戸

薫雄, 戸田剛太郎 ほか, 著明な好中球減少に対し G-CSF を併用した IFN 療法を行い著効を得た C 型慢性肝炎の一例. 肝臓 1997; 38: 369-73.

- 6) Kikuchi T, Nagata Y, Abe T. In vitro and in vivo antiproliferative effects of simvastatin: an HMG-CoA reductase inhibitor, on human glioma cells. J Neurooncol 1997; 34: 233-39.
- 7) Shibata H, Toyama K, Shioya H, Ito M, Hirota M, Hasegawa S, *et al.* Rapid colorectal adenoma formation initiated by conditional targeting of the Apc gene. Science 1997, 278: 120-23.

II. 総説

- 1) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 慢性活動性肝炎の腎病態. 日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ 17, 腎臓症候群 1997; 7: 471-74.
- 2) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. AIH における治療効果のモニターリングと薬物療法の調節. medicina 1998; 35: 74-75.
- 3) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎と HCV 感染 Medical Practice 1997; 14: 1781-83.
- 4) 伊藤正紀, 野田哲生. 遺伝子治療のための疾患モデル—FAP モデルマウスと HNPCC モデルマウス. 肝胆膵 1997; 34: 489-94.
- 5) 伊藤正紀, 野田哲生. ヒト癌研究の最前線—発癌の分子メカニズムと遺伝子診断大腸癌研究の進展 APC 遺伝子と大腸癌. 実験医学 1997; 15: 879-84.

III. 学会発表

- 1) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. シンポジウム, 食餌や微生物など環境因子と最近話題の消化器疾患, C 型肝炎 第 6 回日本臨床環境医学会. 東京.
- 2) 福味禎子, 山田順子, 岩瀬さつき, 山田 尚, 溝呂木ふみ, 田中照二. Etoposide の濃度差による細胞周期およびアポトーシスへの影響. 第 60 回日本血液学会総会. 大阪. 3 月.
- 3) 山田順子, 福味禎子, 高原 忍, 伊藤 潔, 岩瀬さつき, 山田 尚. 放射線照射による白血病細胞の増殖停止はアポトーシス誘導に先行する. 第 60 回日本血液学会総会. 大阪. 3 月.
- 4) 本間 定, 戸田剛太郎, 三戸恵一郎. ニードル型照射システムを用いた肝癌に対する光化学療法の試み. 第 33 回日本肝臓学会総会. 名古屋. 4 月.
- 5) 菊池哲郎, 常喜達裕, 赤崎安晴, 阿部俊昭, 大野典也. インターロイキン 2 遺伝子導入細胞ならびにインターロイキン 12 を用いた遺伝子免疫療法. 第 6 回日本脳腫瘍カンファレンス. 熊本. 11 月.
- 6) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 常喜達裕, 阿部俊昭. *de novo* glioblastoma の免疫組織学的検討 第 6 回日本脳腫

瘍カンファレンス. 熊本. 11 月.

- 7) 常喜達裕, 菊池哲郎, 赤崎安晴, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性神経膠腫における Costimulatory Molecules (CD54, CD80) の発現ならびにこれらの遺伝子導入細胞を用いた遺伝子免疫療法. 第 6 回日本脳腫瘍カンファレンス. 熊本. 11 月.
- 8) 伊藤正紀, 三浦成人, 河口徳一, 阪埜浩司, 勝木元也, 大野典也, 野田哲生. 家族性大腸腺腫症モデルマウス APC1309 の大腸 Unicryptal adenomas の発生における β カテニンの役割. 第 56 回日本癌学会. 京都. 9 月.
- 9) 伊藤正紀, 川井聖子, 田利あゆみ, 前野哲輝, 野田哲生. FAP モデルマウスの消化管腫瘍数に影響を与える Modifier 因子の遺伝学的解析. 第 20 回日本分子生物学会. 京都. 12 月.

IV. 著書

- 1) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 肝炎 自己免疫性肝炎 I 型 II 型. 北島政樹, 織田敏次編. キーワードを読む 消化器. 東京: 医学書院; 1997. p. 59
- 2) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎. 川崎寛中編. 肝臓病: 今日の診断と最新の治療. 東京: 国際医書出版; 1997. p. 218-28.
- 3) 銭谷幹男. サイトカイン. 戸田剛太郎 ほか編. 肝臓病学. 東京: 医学書院; 1997. p. 262-72.

V. その他

- 1) Zeniya M. Therapy on autoimmune liver diseases update. Int Med News 1997; 364: 3-4, 19.

分子細胞生物学研究部門

教授：大野 典也 (兼任)	腫瘍ウイルス学, 免疫学, 分子生物学
講師：幡場 良明	微細形態学, 比較解剖学
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. 脾臓のリンパ球の動態と構造変化

Dextran sulphate (DS) 投与により惹起されるラット脾臓のリンパ球の動態と経時的変化を検索した。DS 投与3時間後で白脾髄にリンパ球の脱落が認められ、5, 7, 9, 12 時間後ではリンパ球の脱落が時間に比例して強くなり、36 時間後には正常構造に復帰した。DS 投与により生じたリンパ球脱落の白脾髄の組織変化は可逆的であったが、リンパ球脱落による白脾髄の細網性構造には変化が殆どなかった。このリンパ球の脱落は動脈周囲リンパ球鞘が濾胞より先に起こり、逆にリンパ球の白脾髄への復帰は濾胞の方が先行した。また、濾胞周辺帯では DS 投与後 12 時間でリンパ球数が最少となり、36 時間後に元に戻った。赤脾髄では投与5時間後にリンパ球数は最大値を示した。これらの結果から DS 投与によるリンパ球の脱落は T リンパ球が先行し、リンパ球の白脾髄への再定着は B リンパ球が先行するのではないかと推測された。

II. 培養肥満細胞の細胞生物学

ヒト臍帯血幹細胞より幹細胞因子 (Stem Cell Factor; SCF, c-kit リガンド) を用いて、肥満細胞を誘導した。この細胞を *in vitro* でのアレルギー反応の実験に用いる中で、IgE-抗 IgE の刺激により形態が可逆的に変化することを見出した。この変化は抗接着分子抗体により阻害され、またこの時肥満細胞の機能 (ヒスタミン遊離・プロスタグランディン D2 産生) も阻害された。一方形態変化に伴う細胞骨格の関与を検討した結果、阻害剤の実験で細胞骨格の形成を阻害して、IgE-抗 IgE による形態変化を阻止しても、肥満細胞の機能は阻害されなかったことから、この変化は IgE 刺激のシグナルトランスダクション初期に関与するものと考えられた。これらの現象は、生体内での未分化肥満細胞のホーミング機構のモデルとなるものと考えられる。

III. キャピラリー電気泳動によるペプチド中の D 型アミノ酸の同定

近年、生体内にフリーの D 型アミノ酸やそれに対するレセプターの存在、老化にともなうタンパク質中の D 型アミノ酸の増加が報告されており、D 型アミノ酸の検出と同定は今後重要になってくると思われる。そこで、高速、高分離能、微量分析などの長所を有するキャピラリー電気泳動とシーケンサーを組み合わせたアミノ酸配列分析システムを構築し、タンパク質のシーケンシングにおける D 型アミノ酸の同定を検討した。モデルペプチドとして、D 含有メチオニンエンケファリンなどを使用し、シーケンサーの逆相 HPLC カラムから溶出する PTH-アミノ酸画分あるいは逆相 HPLC 分離前の PTH-アミノ酸を光学分割し、アミノ酸配列とともに DL 型も同時に決定した。幾つかのケースでラセミ化が生じ、DL 判別を妨害したが、基本的に DL 判別は可能であり有用性を示した。

IV. HIV の産生・放出における宿主細胞内細胞骨格の役割

宿主細胞内における HIV 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 によるミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK) 抑制あるいは mycalolide B によるアクチン完全脱重合がウイルスの放出を抑えることを確めた。さらに感染細胞において、ミオシンとアクチンはウイルス出芽部位に局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た。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsuura T, Kawada M, Hasumura S, Nagamori S, Obata T, Hataba Y, *et al.* High density culture of immortalized liver endothelial

cells in the development of an artificial liver. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 229-34.

- 2) Yamaoka K, Obata T, Hoshi Y, Iriyama K, Iwasaki T. Simultaneous quantitative analysis of prostaglandins and thromboxane after low dose X-ray irradiation. *Radiat Res* 1998; 149: 1-4.
- 3) Nagakura T, Obata T, Shichijo K, Matsuda S, Sugimoto H, Yamashita K, *et al.* GC/MS analysis of urine excretion of 9α , 11β -PGF₂ in acute and exercise-induced asthma in children. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 181-6.
- 4) Ishioka N, Kogure T, Kurosu Y (日本分光). Detection of a genetic variant, lysin → glutamic acid at position 372 of human serum albumin, by capillary electrophoresis and structural identification. *J Chromatogr B* 1997; 697: 135-40.
- 5) Kurosu Y*, Murayama K**, Shindo N** (**順天堂大), Shisa Y*, Satou Y* (*日本分光), Ishioka N. Optical resolution of PTH-amino acids by capillary electrophoresis for protein sequencing. *J Chromatogr A* 1997; 771: 311-7.
- 6) Saito M, Marumo K, Fujii K, Ishioka N. Single-column high-performance liquid chromatographic-fluorescence detection of immature, mature, and senescent cross-links of collagen. *Anal Biochem* 1997; 253: 326-32.

II. 総 説

- 1) 小幡 徹, 永倉俊和. マスト細胞における EPA の抗炎症作用. *喘息* 1997; 10: 65-8.

III. 学会発表

- 1) 幡場良明. プタ脾臓の走査電顕的研究. 日本電子顕微鏡学会第 53 回学術講演会. 尼崎. 5 月. [*Electron Microsc* 1997; 32 (Suppl): 233]
- 2) Obata T, Nagakura T, Maeda H, Masaki T, Maekawa K, Yamashita K. Simultaneous analysis of prostaglandins and thromboxane in biomedical samples by GC/MS/SIM. *Intl Mass Spectrometry Conf. Tampere, Finland. Aug.* [Abst in *Advances in Mass Spectrometry* 1998.3; 14 CD-ROM].
- 3) 小幡 徹, 佐々木博之, 石岡憲昭, 幡場良明, 永倉俊和, 前川喜平 ほか. ヒト臍帯血単核球からの肥満細胞の分化. 日本細胞生物学会第 50 回大会. 横浜. 9 月.
- 4) Kogure T, Ishioka N, Tanaka H, Abe T. The immunophilins are ischemia inducible proteins. *The 18th International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism. Baltimore. June.*
- 5) 石岡憲昭, 久原映子, 小暮太郎, 斎藤 充, 上野 豊,

黒須泰行 (日本分光). 免疫抑制剤 FK506 の神経細胞保護作用に関わるタンパク質の動態. 第 70 回日本生化学会. 金沢. 9 月.

- 6) Kogure T, Ishioka N, Abe T. The induction of immunophilins in cerebral ischemia. *The 13th International Congress of Neuropathology. Parth. Sept.*
- 4) 石岡憲昭, 久原映子, 上野 豊, 小暮太郎. 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. 第 40 回日本神経化学会. 松山. 10 月.

IV. 著 書

- 1) 永倉俊和, 杉本日出雄, 小幡 徹. 必須脂肪酸バランスと喘息はどのように関係しているか. 鳥居新平編. *小児喘息・アレルギー疾患の予防と治療に役立つ栄養・食生活*. 東京: 医学書院; 1997. p. 167-83.

分子遺伝学研究部門

助教授：山田 尚 血液学，分子腫瘍学

研究概要

I. 遺伝子不安定性に関する研究

悪性腫瘍の発生に関連して遺伝子不安定性を研究している。ミスマッチ修復機構に関与する遺伝子の役割と、その異常を簡便に検出する方法の開発を試みている。消化管癌の発生に伴う遺伝子不安定性をマイクロサテライト不安定性で検討したところ、前癌病変においても変化が生じていることが示唆された。また、遺伝子不安定性に影響するテロメアに関し、造血幹細胞移植に伴う変化を検討した。小児における移植においては通常、テロメアの短縮は生物学的には問題とならない範囲であることが判明した。

II. 細胞周期に関する研究

増殖・分化と細胞周期の関連について研究を行っている。インターフェロンの増殖抑制は、E2F 遺伝子群の多様な調節機構に影響を与えていることを明らかにした。また、テロメレーズの活性と細胞周期の関連について検討を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iwase S, Furukawa Y*, Kikuchi J*, Nagai M, Terui Y* Nakamura M* (*Jichi Medical School), Yamada H. Modulation of E2F activity is linked to interferon-induced growth suppression of hematopoietic cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 12406-14.
- 2) Kubo N*, Kikuchi J*, Furukawa Y*, Sakai T*, Ohta H*, Iwase S, Yamada H, Sakurabayashi I* (*Jichi Medical School). Regulatory effects of aggregated LDL on apoptosis during foam cell formation of human peripheral blood monocytes. *FEBS Lett* 1997; 409: 177-82.
- 3) Akiyama M, Hoshi Y, Sakurai S, Yamada H, Yamada O*, Mizoguchi H* (*Tokyo Momen's Medical College). Changes of telomere length in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1998; 21: 167-71.

II. 総説

- 1) 山田 尚. がん遺伝子と細胞周期. 高久史磨, 宮崎

澄雄, 齊藤英彦, 溝口秀昭, 坂田洋一編. *Annual Review 血液* 1998. 東京: 中外医学社. 1998: 111-8.

III. 学会発表

- 1) 岩瀬さつき, 古川雄祐(自治医大), 山田順子, 山田尚. インターフェロン耐性メカニズム—IRF の役割. 第 56 回日本癌学会. 京都. 9 月.
- 2) 秋山政晴, 齊藤 忍, 山田 尚, 福味禎子, 山田順子, 星 順隆 ほか. 抗腫瘍薬および放射線のテロメラーゼ活性への影響. 第 56 回日本癌学会. 京都. 9 月.
- 3) 古川雄祐*, 岩瀬さつき, 菊池次郎*, 中村 充*, 山田 尚, 三浦恭定*(*自治医大). Interferon- α による E2F-1 遺伝子の転写抑制とその機構. 第 56 回日本癌学会. 京都. 9 月.
- 4) 山田 尚. (シンポジウム) 情報伝達系からみたインターフェロンの増殖抑制機構. 第 114 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 5) 関川哲明, 河野 毅, 高原 忍, 根本 忠, 藤川 透, 山田 尚 ほか. 髄液及び胸水中に異型形質細胞浸潤を認め, 皮下および骨盤腔内に腫瘤を形成した形質細胞性腫瘍の 1 例. 第 39 回日本臨床血液学会. 東京. 10 月.
- 6) 高原 忍, 河野 毅, 伊藤 潔, 関川哲明, 根本 忠, 山田 尚 ほか. FISH 法にて t(11; 14) (q13; q32. 33) および cyclin D1 の過剰発現を呈し, 消化管への腫瘍浸潤を認めた CLL の一例. 第 39 回日本臨床血液学会. 東京. 10 月.
- 7) 河野 毅, 関川哲明, 高原 忍, 中田秀二, 根本 忠, 山田 尚 ほか. 自家末梢血幹細胞移植を施行した恥骨および胸壁原発 Anaplastic Large Cell Lymphoma の一例. 第 39 回日本臨床血液学会. 東京. 10 月.
- 8) 関川哲明, 伊藤 潔, 高原 忍, 河野 毅, 岩瀬さつき, 山田 尚 ほか. 造血器腫瘍における BAX の変異. 第 60 回日本血液学会. 大阪. 3 月.
- 9) 岩瀬さつき, 古川雄祐*, 菊池次郎*(*自治医大), 高原 忍, 関川哲明, 山田 尚 ほか. インターフェロン耐性 Daudi 細胞における IRF-1 の役割. 第 60 回日本血液学会. 大阪. 3 月.
- 10) 福味禎子, 山田順子, 岩瀬さつき, 永井 誠, 山田尚, 溝呂木ふみ ほか. Etoposide の濃度差による細胞周期およびアポトーシスへの影響. 第 60 回日本血液学会. 大阪. 3 月.
- 11) 河野 毅, 伊藤 潔, 関川哲明, 高原 忍, 岩瀬さつき, 山田 尚 ほか. リンパ系腫瘍における cyclin D1/cyclin E 比は indolent type で高値を示す. 第 60 回日本血液学会. 大阪. 3 月.
- 12) 山田 修*, 泉二登志子*, 溝口秀昭*(*東京女子医大), 秋山政晴, 山田 尚. 各種白血病細胞株におけるテロメア, テロメレーズ, およびテロメレーズ関連遺伝

子の発現。第 60 回日本血液学会。大阪。3 月。

13) 秋山政晴, 内山浩志, 山田順子, 星 順隆, 山田 修 (東京女子医大), 山田 尚 ほか。ヒト白血病細胞株におけるテロメラーゼ活性の制御。第 60 回日本血液学会。大阪。3 月。

14) 古川雄祐*, 岩瀬さつき, 菊池次郎*, 中村 充*, 山田 尚, 三浦恭定* (*自治医大)。Interferon (IFN) による E2F-1 遺伝子の転写制御と造血幹細胞の G0/G1 期停止におけるその意義。第 60 回日本血液学会。大阪。3 月。

15) 山田順子, 福味禎子, 永井 誠, 高原 忍, 伊藤 潔, 山田 尚ほか。放射線照射による白血病細胞の増殖停止はアポトーシス誘導に先行する。第 60 回日本血液学会。大阪。3 月。

分子免疫学研究部門

講 師: 斎藤 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

T 細胞エピトープを含むペプチドを用いた免疫療法は、アレルギー疾患に対し副作用の少ない抗原特異的治療法と考えられ、実験的検証がなされている。我々もスギ花粉症に対するペプチド療法の開発を目指し、最初に、スギ花粉アレルゲンのヒト、ニホンザルおよびマウスの T 細胞エピトープの同定を行った。次に、T 細胞エピトープを含むペプチドが、スギ花粉アレルゲンに対する免疫応答を抑制しうるか、モデルマウスを用いて検討した。その結果、スギ花粉アレルゲンに対する免疫応答が、T 細胞および B 細胞レベルで抗原特異的に抑制されることが明らかとなった。

II. スギ科ヒノキ科アレルゲンの共通抗原性

日本のスギとヒノキ花粉アレルゲンに対する T, B 細胞の反応性を解析し、共通抗原部分の存在およびアレルゲン特異的な抗原部分の存在を明らかにした。これらの解析から、スギ花粉症症状の遷延化機構は、T 細胞あるいは B 細胞の交叉反応性によることが示唆された。さらに、世界のスギ、ヒノキ科アレルゲン (22 種類) に対する日本人スギ花粉症患者末梢血単核球の反応性から、共通抗原部分の存在が示唆された。この共通抗原部位は、認識する T 細胞エピトープ部位が判明している T 細胞株を用いて同定された。また、この共通抗原部位は、科、属をこえて存在することが判明した。T 細胞のエピトープの観点からの植物分類は、現在注目されている植物の DNA 分類を考慮すると興味深い。

III. 胸腺細胞における IL-4 産生能の遺伝的背景

我々は先に、マウスにおける総 IgE の産生能は、胸腺や末梢リンパ節細胞に本来備わっている IL-4 産生能と強く相関することを明らかにした。この IL-4 産生能を規定する遺伝的因子を解明する目的で、高および低応答性マウスとの F1, F2, N2 マウスを用いて検討した。その結果、IL-4 産生能が、F1 マウスは高応答性、N2 マウスは 1 (高) : 1 (低)、F2

マウスは3(高):1(低)に分離することが判明した。また、これらマウスにおけるIL-4産生能と、性やMHCとの関連は認められなかった。このことから、IL-4産生能は、常染色体上の一つの遺伝子によって規定されていることが推測された。

IV. 樹状細胞を用いた腫瘍特異的免疫療法

樹状細胞による抗原提示が免疫応答の引き金に必須であることは衆知のことである。最近、樹状細胞と腫瘍から抽出したペプチドにより、腫瘍特異的キラーT細胞が誘導され、予防および治療効果が期待できるとの報告が数多くある。さらに、腫瘍細胞と樹状細胞を融合することにより、腫瘍関連抗原をキラーT細胞に効率よく提示できるとの報告があり、我々もこの系を用いた抗腫瘍治療効果について検討を加えた。樹状細胞は、骨髄細胞をIL-4とGM-CSFで培養することにより分化誘導した。腫瘍細胞は、A/Jマウス由来の神経芽腫(C1300)を用いた。これらの融合細胞をマウスに投与することにより、腫瘍に対する予防効果、治療効果が期待できる結果が得られた。現在、この腫瘍関連抗原を同定するためのCTL株を作製している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kumagai T*, Yamanaka T*, Wataya Y*, Umetzu A*, Kawamura N* (*Sapporo Pediat. Allerg. Infect. Society), Saito S *et al.* Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 1997; 100(1): 130-4.
- 2) 野原 修, 今井 透, 遠藤朝彦, 実吉健策, 大森剛哉, 齋藤三郎 ほか. スギ花粉粒子の形態的变化と主要抗原の溶出との関係. *アレルギー*1997; 46(12): 1235-42.
- 3) 野原 修, 今井 透, 遠藤朝彦, 永倉仁史, 小野幹男, 齋藤三郎 ほか. スギ・ヒノキ花粉の共通抗原性におけるCryj2の関与. *耳鼻免疫アレルギー*1998; 16(1): 26-32.

II. 総 説

- 1) 高松正視, 山内真義, 前澤良彦, 大畑 充, 戸田剛太郎, 齋藤三郎. アルコール性肝障害におけるIL-1 receptor antagonist 遺伝子多型の意義について. *アルコールと医学生物学* 1997; 17: 100-3.

III. 学会発表

- 1) 今井 透, 野原 修, 永倉仁史, 遠藤朝彦, 阪口雅弘(感染研), 齋藤三郎 ほか. 熱変性スギ花粉エキスの特異的減感作治療薬としての検討. 第9回日本アレルギー学会春期臨床大会. 幕張. 5月. (*アレルギー*1997; 46(2,3): 294)
- 2) 名竹洋子, 齋藤三郎, 高松正視, 野原 修, 今井 透, 井手 武(奈良医大) ほか. スギとヒノキ花粉アレルギーの共通抗原性—B細胞レベルでの解析—. 第47回日本アレルギー学会総会. 東京. 10月. (*アレルギー*1997; 46(8,9): 930)
- 3) 齋藤三郎, 大野典子, 金月 勇, 林 伸治, 山口浩志, 井手 武(奈良医大) ほか. スギとヒノキ花粉アレルギーの共通抗原性—T細胞レベルでの検討—. 第47回日本アレルギー学会総会. 東京. 10月. (*アレルギー*1997; 46(8,9): 930)
- 4) 齋藤三郎, 高松正視, 金月 勇, 大野典子, 阪口雅弘*, 井上 栄*(*感染研) ほか. スギ花粉アレルギーのT細胞エピトープの同定: スギ花粉症患者とモデル動物間での比較. 第27回日本免疫学会総会. 札幌. 10月. (日本免疫学会総会・学術集会記録1997; 27: 358)
- 5) 大野典子, 金月 勇, 林 伸治, 齋藤三郎. Cryj1およびCh o 1抗原におけるT細胞エピトープの解析. 第27回日本免疫学会総会. 札幌. 10月. (日本免疫学会総会・学術集会記録1997; 27: 358)
- 6) Saito S, Imai T, Sakaguchi M, Taniguchi Y. Comparison of T cell epitopes on major allergens of Japanese cedar pollen between pollinosis patients and animal models. The 16th International Congress of Immunology. Mexico. Oct.

IV. その他

- 1) 齋藤三郎. 平成8年度科学技術振興調整費による「スギ花粉症克服に向けた総合的研究に関する調査(平成8年度)」調査報告書. 財団法人ライフサイエンス振興財団編. 1997年5月. 134-9.

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：福田 隆浩 神経病理

研究概要

I. トキソプラズマ胎生期感染による大脳皮質形成障害におけるアポトーシスの検討

トキソプラズマ胎内感染による胎仔脳の病変は大脳皮質低形成である。その形成機序を究明するために、胎齢 10~18 日の胎仔脳について TUNEL 法を施行し、トキソプラズマ感染とアポトーシスとの関連を検討した。妊娠 5 日の親マウス (C57BL/6CrSlc) 17 頭にトキソプラズマ (ME 49 株) のシストを腹腔内に接種して得られた胎齢 10, 12, 14, 16 および 18 日の脳について TUNEL 法を行い、前頭葉前額面の陽性細胞数を算出、その時間的変化を対照群と比較した。TUNEL 陽性細胞は脳室上衣下層から中間層に存在、その数は対照群で胎齢 10 日 1.67 ± 1.00 (n=9), 12 日 1.88 ± 0.99 (n=8), 14 日 1.83 ± 1.17 (n=6), 16 日 1.44 ± 1.75 (n=16), 18 日 1.56 ± 1.32 (n=16) であった。一方、実験群では上衣下層が菲薄で、中間層との区分も不明瞭であり、陽性細胞はランダムに分布した。陽性細胞数は、それぞれ 3.63 ± 3.70 (n=8), 3.50 ± 1.76 (n=6), 3.08 ± 2.11 (n=12), 2.18 ± 2.40 (n=11), 1.00 ± 1.71 (n=16) で、個体差がみられた。t 検定では 12 日を除き有意性が低かった ($p < 0.05$)。胎生初期 (胎齢 5 日) にトキソプラズマに感染した胎仔脳は原虫による直接破壊あるいは親マウスの胎盤炎による循環障害をきたすと推察される。その結果、胎齢 10~16 日にアポトーシス細胞が増加し、18 日では減少する傾向を示した。これは正常発育で将来アポトーシスに進むべき細胞がトキソプラズマ感染によりアポトーシスを先行し大脳皮質低形成を起こす可能性を示唆する。

II. モノアミン酸化酵素阻害剤と L-DOPA の MPTP マウス黒質神経細胞に対する影響

MPTP 処理マウスに L-DOPA を投与すると黒質ドパミン細胞が障害される。モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAOI) と L-DOPA を MPTP 処理マウスに投与し、両薬剤の黒質神経細胞に対する影響を組織学的に検討した。C57BL/6 マウスに、MPTP 20 mg/kg を 5 日間腹腔内投与群と対照群に分け、更に MPTP 処理群を溶媒群、L-DOPA (40 mg/kg) 群、各 MAOI (Deprenyl 10 mg/kg, Ro16-6491 10 mg/

kg, Lazabemide 200 mg/kg) 単独群および L-DOPA と各 MAOI の併用群に分け、50 日間腹腔内投与した。中脳黒質ホルマリン固定パラフィン切片を抗チロシン水酸化酵素 (TH) 抗体で染色、TH 陽性細胞数を計測し各群を比較した。対照群と比べ MPTP 群の TH 陽性細胞数は減少、MPTP のドパミン神経細胞への毒性が存在。TH 陽性細胞数は、MPTP 処理後溶媒群と比べ L-DOPA 群で減少し、L-DOPA が MPTP 処理マウスドパミン神経細胞を障害した。しかし、MPTP 処理後溶媒群と比較し各 MAOI 単独群の TH 陽性細胞数の差はなく、MAOI のドパミン神経細胞に対する影響はなかった。MPTP 処理後 L-DOPA 群と比較し、L-DOPA と MAOI の併用群の TH 陽性細胞数は増加していたことは MAOI が L-DOPA の障害を緩和した可能性を示唆する。MAOI は MPTP 処理後に単独投与しても TH 陽性細胞に影響を与えないが、L-DOPA 投与による TH 陽性細胞の障害程度は MAOI 併用により軽減した。

III. Neuronal intranuclear hyaline inclusion body disease の中枢神経系病変

Neuronal intranuclear hyaline inclusion body disease (NIHID) は神経細胞およびグリア細胞に好酸性核内封入体を認める原因不明の疾患である。症例は 25 歳女性。家族歴特になし。発音が不明瞭になった 12 歳まで発達異常なし。14 歳易興奮・凶暴性出現、15 歳小刻み歩行、20 歳寝たきり。23 歳瞬目注視可能、発語不可能。全身筋萎縮、筋緊張低下、関節拘縮、口唇と四肢にジストニー様不随意運動。各酵素・代謝系は正常、ウイルス抗体価異常なし。頭部 CT で大脳と橋被蓋萎縮が存在。25 歳時呼吸不全で死亡。小脳および大脳皮質は萎縮、白質は保持 (脳重量 1,050 g)。大脳基底核、視床、脳幹諸核、歯状核、脊髄前角は萎縮し、神経細胞脱落とグリオーシスを認めた。後索に髄鞘脱落・グリオーシス・貪食細胞浸潤が存在。海馬・尾状核・マイネルト核・視床・視床下核・外側および内側膝状体・黒質・赤核・E-W 核・橋核・下オリブ核・歯状核・前角神経細胞・クラーク柱・後根神経節・腸間膜神経叢など広範な部位の残存神経細胞と星膠細胞核内に、好酸性 ubiquitin 陽性封入体 (限界膜のない直径 10 nm 前後の細線維集合体) を認めた。本例は脊髄後索の変性が目立ち、黒質・赤核・淡蒼球内節など多系統にわたる病変分布を示したが、核内封入体の分布は神経細胞の変性の程度と相関しなかった。

IV. その他

1) 教授田中順一は平成9年4月26日に東京で開催された第69回東京脳腫瘍研究会の会長をつとめた。

2) 教授田中順一は平成9年11月15日に東京で開催された第58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) Obotani T, Asanuma M, Mizuta R, Horie H, Tanaka J, Takashima S. Evidence of brain ischemia in early neonatal sudden death syndrome. *Neuropediatrics* 1997; 28: 145-8.
- 2) 田中順一, 松島 宏, 福田隆浩, 南谷幹之, 渡部和彦, 牧岡朝夫. 胎生期感染に伴う脳形成障害におけるアポトーシスの経時的研究. 平成7~9年度文部省科学研究費補助金(基礎研究(C)(2))研究報告書1998: 1-78.
- 3) 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—TUNEL法を用いたアポトーシスの検討—. 厚生省精神・神経疾患委託研究(島田班)「脳形成異常の発生機序に関する臨床的・基礎的研究」平成8年度研究報告書1997: 24.
- 4) 田中順一, 福田隆浩, 渡部和彦. MAO-IとL-DOPAのMPTP処理マウス黒質神経細胞に対する影響. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究(田代班). 平成8年度研究報告書1997: 134-5.
- 5) 田中順一, 渡部和彦, 大橋十也, 松本 陽, 福田隆浩. 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(GDNF)の遺伝子導入. 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究(田代班). 平成8年度研究報告書1997: 139-41.

II. 総説

- 1) 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—. *日本臨牀* 1997; 55(1): 32-8.
- 2) 田中順一. 多発性硬化症の病理. *Clin Neurosci* 1997; 15(2): 160-4.
- 3) 田中順一. 老年者の白質とは. *老年期痴呆* 1997; 11(3): 249-56.
- 4) 田中順一. 視床下部一下垂体の病理. *Clin Neurosci* 1997; 15(11): 1157-261.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩, 田中順一. MAO-IとL-DOPAの

MPTP処理マウス黒質神経細胞に及ぼす影響. 第38回日本神経学会. 横浜. 5月.

- 2) 田中順一, 福田隆浩, 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—TUNEL法を用いたアポトーシスの検討—. 第38回日本神経病理学会. 東京. 5月.
- 3) 福田隆浩, 田中順一. MAO-IとL-DOPAのMPTP処理マウス黒質神経細胞に及ぼす影響. 第38回日本神経病理学会. 東京. 5月.
- 4) 渡部和彦, 大橋十也, 松本 陽, 田沼直之, 小暮一成, 田中順一, 福田隆浩. 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細胞栄養因子(GDNF)の遺伝子導入. 第38回日本神経病理学会. 東京. 5月.
- 5) 田中順一, 福田隆浩, 南谷幹之. 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. 第86回日本病理学会. 札幌. 6月.
- 6) 酒井 勉, 吉田正樹, 溝淵宗秀, 敷島敬悟, 北原健二, 田中順一. 両側性瞳孔緊張症を認めた神経梅毒の2例. 第35回日本神経眼科学会. 神戸. 9月.
- 7) Fukuda T, Tanaka J. Effects of monoamine oxidase inhibitors and/or L-DOPA on neurons in substantia nigra of MPTP-treated mice. 31th International Congress of Neuropathology. Perth. Sep.
- 8) Watabe K, Ohashi T, Matsumoto Y, Tanuma N, Kogure K, Fukuda T, Tanaka J. Adenovirus-mediated gene transfer and expression of glial cell lined-derived neurotrophic factor (GDNF) in culture. Joint Meeting of the International Society for Neurochemistry and the American Society for Neurochemistry. Boston. Jul.
- 9) Watabe K, Ohashi T, Matsumoto Y, Tanuma N, Kogure K, Tanaka J, Fukuda T. Gene transfer and expression of glial cell lined-derived neurotrophic factor (GDNF) using an adenovirus vector. 31th International Congress of Neuropathology. Perth. Sep.

IV. 著書

- 1) 田中順一, 岩田 誠. *グラフィック神経学*. 東京: 医歯薬出版; 1997.
- 2) Tanaka J, Minamitani M, Takada K. Brain pathology in Fukuyama type congenital muscular dystrophy with special reference to the cortical dysplasia and the occurrence of neurofibrillary tangles. In: Fukuyama Y, Osawa M, Saito K, Eds. *Congenital muscular dystrophies*. Amsterdam: Elsevier; 1997. p. 189-97.

医用エンジニアリング

- 教授：高津 光洋 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, 薬物投与法, 生体振動力学, 電磁環境工学
- 講師：鈴木 直樹 平成10年1月1日に設立された高次元医用画像工学研究所に異動。鈴木直樹講師の研究概要等は高次元医用画像工学研究所の項に記載した。

研究概要

I. 超音波併用血栓溶解療法の開発

1986年からの基礎実験, *in vitro*, *in vivo* 実験を経て, 血栓溶解剤の効果が低周波低パワー照射で増強されること, またその結果血栓症の標的型早期血流再開通法となり得ることを確認し, 現在心筋梗塞治療の第一選択手法とすべく臨床適用直前の安全性試験を継続している。(内科4, 東邦大との共同研究)

II. 経頭蓋超音波併用血腫除去法の研究

くも膜下出血などの血腫を早期にかつ低侵襲的に除去するための超音波併用血腫溶解除去法の基礎実験を行った。頭蓋骨の超音波透過性における周波数特性, 陳旧化血腫に対する超音波併用法と振動法の比較による有用性の評価から臨床適用可能な超音波特性を明らかにした。(脳神経外科, 監察医務院との共同研究)

III. 超音波吸収材料埋込み温熱療法の研究

超音波の高吸収特性を有する流動性材料を体内に注入し, 体表からの超音波照射によって発熱させて癌などの腫瘍部を熱的に壊死させる手法の基礎研究をしている。基礎実験から, 複雑な形状の腫瘍部に対する適応性が高く, 超音波ビーム形成が容易な低侵襲治療法となり得ることを確認した。

IV. 超音波遺伝子導入法の研究

超音波の機械的振動特性を活用し, プラスミドを物理的に細胞内遺伝子に導入する, 個体適用技術の基礎検討を開始した。(微生物第1との共同研究)

V. 超音波制御 DDS の研究

超音波透過性の良い素材による微小容器を製作し, その容器内に薬液を封入し, これを体内に埋込み, 体表から経皮的超音波照射によって容器の膜あるいは微小孔からの薬液放出を制御する DDS 方式を開発中である。インターフェロンのような高分子からインドメタシンのような低分子まで適用可能なこと, また長期間制御可能なことを *in vitro* 実験で確認し, 現在 *in vivo* 実験で発生した制御性の課題を検討している。(共立薬科大, 住友製薬研究所との共同研究)

VI. 超音波体内脂肪分解促進に関する研究

脂肪細胞内の油脂の膜を経皮的超音波照射で破壊して脂肪分解を促し, これと運動療法の組合せで体内脂肪分解を促進する手法の基礎実験及び *in vivo* 実験を行っている。(三輪サイエンス(株), 健康医学科, 愛媛大との共同研究)

VII. 超音波血栓形成予防に関する研究

塞栓症は血管狭窄部での血栓形成が主な原因である。既に *in vivo* 実験で超音波照射による血栓形成防止の成果をあげているが, その形成疎外メカニズムについて, 予防医学的な観点から基礎実験を行っている。(内科4との共同研究)

VIII. 超音波溶血現象に関する研究

強力超音波を暴露すると溶血現象の生じることは周知であるが, 周波数, 照射パワー, 波形, 血管内圧などの関係について明らかでなかったので基礎実験を行っている。

IX. 神経刺激と脳血流反応性に関する研究

従来から視覚, 聴覚, 嗅覚及び環境温変化に対する脳循環応答性を研究し, 様々な誘発脳循環を捕捉してきた。その応答パターン解析から刺激と循環の情報伝達特性を求めている。

X. 頭部超音波コンピュータ画像法の開発

経頭蓋超音波カラー・ドプラ法を用い, その断層像と同3次元6情報から, 脳血管, 脳組織3次元像構築装置を開発している。特に脳血管奇形を中心に検討した。(脳神経外科, (株)日本健康増進研究会との共同研究)

XI. 脳血管血流量の無侵襲測定法に関する研究

経頭蓋的な血流量計測のための基礎的検討を, 超

音波カラー・ドブラ装置のパワー・ドブラ表示を用いて実験的に行った。ドブラ装置の適切な設定により血管径の定量化が可能で、無侵襲的測定へ向けての基礎情報を提供した。(杏林大との共同研究)

XII. 咳計測監視の研究

加速度型マイクロホンを用いて咳発生時の胸部前後面の低周波振動を測定した。咳に関する加速度的な視点からの定量と長時間監視化の検討を行っている。(内科4との共同研究)

XIII. 医療電磁環境に関する研究

医療機器における携帯電話などの移動体通信機器からの障害を調査した。医療機器のイミュニティー向上のため各種磁遮蔽技術を実際に活用し、有効性を実機で評価した。(臨床工学部, NTT 移動体通信研究所との共同研究)

XIV. その他

7th meeting of Neurosonology Research Group of World Federation of Neurology (Winston-Salem, Aug-) の名誉会長。

日本 ME 学会専門別研究会「医療電磁環境研究会」の会長。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Baba I (Toshiba Medical Engineering), Furu-hata H, Kano T (Mitsui Memorial Hospital), Watanabe S (Kitasato Univ), Ito T (Tokyo Tei-shin Hospital), Nojima T (NTT Mobile Communication Network), Tsubota S (Toshiba Nasu Works). Experimental study of electromagnetic interference from cellular phones with electronic medical equipment. J Clinical Engineering 1997; 23: 123-33.

II. 総説

- 1) 古幡 博. 超音波血流計の原理と臨床応用. クリニカルエンジニアリング 1997: 8; 826-34.
- 2) 古幡 博. 医療機関での実態調査と障害の分類. クリニカルエンジニアリング 1997: 8; 910-22.
- 3) 古幡 博. 医療機関での実態調査 (1). クリニカルエンジニアリング 1997: 8; 923-4.

III. 学会発表

- 1) 古幡 博, 関口博仁, 飯島史郎. [シンポジウム]超

音波治療学とマイクロマニピュレーション. 第 69 回日本超音波医学会. 東京. 5月.

- 2) 古幡 博. [教育講演]超音波の安全性. 第 17 回日本脳神経超音波学会. 出雲. 5月.
- 3) Furuhata H. Problems on hydraulic impedance measurement. Satellite Symposium on Nonlinear Dynamics of the TCD Signal. Utrecht. May.
- 4) 古幡 博. [教育講演] 医療環境に影響を及ぼす電磁波障害. 第 42 回日本透析医学会. 札幌. 7月.
- 5) Akiyama M, Furuhata H, Ishibashi T, Tokudome S, Ogawa T, Abe T. Thrombolysis enhanced by ultrasonic irradiation in vitro. 7th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Winston Salem. Aug. [Neuroimaging 1997; 3: 235]
- 6) Ishibashi T, Akiyama M, Furuhata H, Tokudome S, Ogawa T, Abe T. Ultrasonic transmittance at skull—A fundamental experiment for transcranial ultrasound therapy. 7th Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Winston Salem. Aug. [Neuroimaging 1997; 3: 239] Aug.
- 7) Baba I, Kano T, Furuhata H. Experimental study on electromagnetic interference from cellular phone to medical equipment and guideline-setting on emc regarding medical facilities in Japan. AAMI Washington DC. June.
- 8) 青木和弘, 小川宗之, 古賀 純, 松山明正, 後藤 豊, 関口博仁, 望月正武, 内田康美, 古幡 博. 経胸壁超音波照射による血栓溶解療法の増強効果に関する検討. 第 52 回日本循環器学会. 東京. 3月.
- 9) 古幡 博. [シンポジウム] 医療電磁環境に関する最近の動向. 電気学会全国大会. 東京. 3月.
- 10) 深草元紀, 古幡 博, 佐藤彦夫. 加速度計による咳の定量的診断法. 第 38 回日本呼吸器学会総会. 熊本. 3月.

IV. 著書

- 1) Furuhata H. Entwicklung der trans-kraniellen farbduplex-tomographie. Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F, eds. Echosignalverstärker und transkraniale farbduplex-Sonographie. Berlin: Blackwell Wissenschafts; 1998. p. 3-16.

V. その他

- 1) Niederkorn K, Furuhata H. Echo-enhancing agents neurosonology. J Neuroimaging 1997; 1: 7.
- 2) 古幡 博 ほか. ~医用電気機器への電波の影響を

防止するため～ 携帯電話端末等の使用に関する調査
報告書。東京：不要電波問題対策協議会；1997年4
月。

高次元医用画像工学

教授：高津 光洋 法医病理学, 医用生体工学,
(兼任) 医用三次元像, 画像処理, 心
臓病理の三次元的解析
助教授：鈴木 直樹 医用生体工学, 生物学, 医
用画像工学, 超音波医学, 生
物学, 医用三次元画像, 画
像処理

研究概要

I. 医用高次元画像の医学応用に関する研究

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と応用に関する研究を行っている。特にこれらの高次元画像をリアルタイムに表示することで増大する臨床的有用性も考慮した、高速画像処理システムの開発も併せて行っている。本研究は、1) 頸動脈, 冠動脈他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) 心, 血管内血流分布の四次元的可視化。6) レーザリソグラフィによる人工関節, 人工血管製作。7) 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, 米・メイヨークリニック医科大学, 独・ボン大学等との共同研究として進められている。

II. 三次元・四次元人体アトラスの製作

多数の利用者が使用可能な人体構造の三次元データベースを作成しており、生体の詳細な三次元構造と胸部心動態の四次元データセットを含む男女のアトラスが完成している。また、このデータベースは郵政省通信放送機構、早稲田大学との共同プロジェクトとして高速光通信網による国外を含む遠隔利用を準備している。

III. バーチャルリアリティ (VR) による手術計画システム

外科的手術に先立って想定する手術を患者のデータを基に仮想空間上であらかじめ試行できる手術シミュレーションシステムを開発している。特にMRI, CTにより得た患部の三次元像をVR機器を用いて実際の手術と同様に切開、結紮できることを特長としている。また、画像中の臓器に直接触れたり、一連の手術操作を触覚を持って行うことのできるフォースフィードバックシステムの開発もスズキ

株式会社との共同研究として行っている。

IV. 手術支援用 VR システムの開発

手術支援システムの役割の一つとして、手術中に皮膚や臓器の下にあって肉眼では見ることのできない腫瘍や血管を術者に提示する能力が挙げられる。手術中に術野深部の内部構造を高速 3DCG で作成し、これをシースルー型のビューアにより常時、実際の術野上に重ねて提示できる術中支援型 VR システムの開発を行っている。

V. 高速コーンビーム型 CT 装置の開発

現在 X 線を用いた三次元像は、ヘリカル CT による擬似的なものが主であるが、実際には撮像時間や撮像範囲、体軸方向の分解能等の問題から十分なものとは言えない。我々は全身の三分の一程度の領域を真の三次元データセットとして高速に撮像できるコーンビーム型 CT 装置の開発を科学振興事業団、放射線医学研究所、ソニー株式会社との共同研究として行っている。

VI. 高次元画像の法医学への応用

より精度の高い法医学的判断を行うために、高次元画像を用いた事象の定量的解析を試みている。射創、刺創を含む外傷の構造把握と解析や、突然死の原因究明等への応用を目指している。特に高次元像を用いた生体構造の定量的、多元的解析は、今までの法医学では難しかった情報を得、新しい真実を得るための手段となると共に、三次元構造を持つデータ自身が信憑性の高い証拠になると予想される。

VII. ファジー論理素子による高度画像処理、画像認識に関する研究

高次元画像がさらに臨床医学に普及するためには CT, MR 画像中の部位の解剖学的判別を自動的に行う必要がある。我々はニューロ・ファジー素子を用いたシステムを開発し、高度な画像処理、画像認識を高速に行うシステムの開発を行っている。本研究はソニー株式会社、科学振興事業団との共同研究として行っている。

VIII. 進化に伴う脊椎動物の機能的進化の定量的解析

人間の進化に伴う発達過程について、身体各部の構造の定量的な機能評価と解析を目的としている。特にヒトの機能的進化で重要な要素となる、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。本研究は東京大学理学部、北アリゾナ大学、ロシア科学アカデミーとの共同研究として行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高橋修一, 内山明彦, 鈴木直樹. 術後の組織再生を考慮した肝切除術支援システム. 電子情報通信学会論文誌 1997; J80-D-II(5): 1286-94.
- 2) 鈴木直樹. 画像技術としての Medical Virtual Reality とその応用. 画像電子学会誌 1997; 26(3): 186-90.
- 3) 鈴木直樹, 服部麻木, 江積 剛, 内山明彦, 高津光洋. Interactive imaging による VR 手術シミュレーションシステム—特に内視鏡手術へのバーチャル手術システムの適応について—. 3 次元画像コンファレンス '97 講演論文集 1997: 291-5.
- 4) 江積 剛, 内山明彦, 高津光洋, 鈴木直樹. Force feedback 機能を目的とした弾性臓器モデルの構築. 3 次元画像コンファレンス '97 講演論文集 1997: 71-4.
- 5) 松下 聡, 佐藤一雅, 日下部正宏, 遠藤真広, 吉田勝哉, 鈴木直樹. コーンビーム X 線 CT 装置による撮影とボリュームデータの処理. 3 次元画像コンファレンス '97 講演論文集 1997: 296-9.
- 6) Suzuki N, Ezumi T, Hattori A, Takatsu A. Virtual surgery system for interactive surgical simulation. ICAT '97 1997: 129-34.
- 7) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A, Ezumi T, Oda S, Yanai T, Urano Y, Tominaga H. Application of visualized human body as a 4D anatomical atlas. ICAT '97 1997: 135-40.
- 8) Ezumi T, Suzuki N, Takatsu A, Kumano T, Ikemoto A, Adachi Y, Uchiyama A. An elastic organ model for force feedback manipulation and real-time surgical simulation. ICAT '97 1997: 115-21.
- 9) 鈴木直樹. 高次元画像による手術シミュレーション. BME 1997; 11(8): 18-23.
- 10) Endo H, Obara I, Yoshida T, Kurohmaru M, Hayashi Y, Suzuki N. Osteometrical and CT examination of the Japanese wolf skull. J Vet Med Sci 1997; 59(7): 531-8.
- 11) 服部麻木, 鈴木直樹. 三次元画像処理による生体の可視化とその応用. 分子呼吸器病 1998; 2(1): 18-22.
- 12) Suzuki N, Hattori A, Ezumi T, Uchiyama A, Kumano T, Ikemoto A, Adachi Y, Takatsu A. Simulator for virtual surgery using deformable organ models and force feedback system. Medicine Meets Virtual Reality 6 1998: 227-33.

- 13) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A, Ezumi T, Oda S, Yanai T, Tominaga H. 3D and 4D atlas system of living human body structure. *Medicine Meets Virtual Reality* 6 1998 : 131-6.

II. 総 説

- 1) 高津光洋, 鈴木直樹. 5000 年前の凍結ミイラ. *Newton* 1997 ; 6 月号 : 80-5.
- 2) Robb RA. 鈴木直樹. The Visible Human Project. *Newton* 1997 ; 10 月号 : 74-85.
- 3) 高津光洋, 鈴木直樹. 高次元画像解析法の法医学への応用. *新医療* 1997 ; 11 : 105-8.
- 4) 鈴木直樹. 医用画像の未来. *BME* 1998 ; 12(1) : 26-32.

III. 学会発表

- 1) 鈴木直樹, 服部麻木, 内山明彦, 川上憲司, 高津光洋. バーチャルリアリティを用いた腹部内視鏡手術計画システム. 第 36 回日本 ME 学会大会. 松本. 4 月.
- 2) 高津光洋, 鈴木直樹, 川上憲司, 服部麻木. 遠隔利用を目的とした人体三次元アトラスの構築. 第 36 回日本 ME 学会大会. 松本. 4 月.
- 3) Suzuki N, Takatsu A, Hattori A, Kawakami K. Medical virtual reality with force feedback system for surgery planning. *Computer Assisted Radiology and Surgery*, 11th International Symposium and Exhibition. Berlin. June.
- 4) Suzuki N, Hattori A, Takatsu A, Kawakami K. Interactive human atlas of living human body with 3D and 4D anatomical data. *Computer Assisted Radiology and Surgery*, 11th International Symposium and Exhibition. Berlin. June.
- 5) 鈴木直樹, 高津光洋, 清水公治, 宮本幸夫, 服部麻木, 江積 剛, 小田周平, 柳井高志, 富永英義. リアルタイム操作を目的とする人体アトラス用全身構造の四次元像作製. 第 16 回日本医用画像工学会大会. 東京. 7 月.
- 6) 鈴木直樹. (特別講演) 人体の 3 次元的可視化と 4 次元的解析法. 第 137 回消化管研究会. 東京. 9 月.
- 7) Suzuki N, Hattori A, Ezumi T, Takatsu A. Interactive 3D Human Atlas of the Living Human Body. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Nice, France. September.
- 8) Suzuki N, Ezumi T, Hattori A, Takatsu A. Medical Virtual Reality System for Surgery Planning. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Nice, France. September.
- 9) 鈴木直樹. (特別講演) Virtual Reality を応用した医用高次元画像. 第 6 回クリニカルビデオフォーラム.

東京. 2 月.

- 10) 鈴木直樹. (特別講演) 医用 Virtual Reality を用いた生体の三次元シミュレーション. 名古屋. 3 月.

V. その他

- 1) 鈴木直樹. 医療シミュレーションの高度化—人体の生体構造の可視化による手術シミュレーション—. *COMMUNICATIONS* 1997 ; 6 : 7.
- 2) 鈴木直樹編集. 画像でわかる私のからだ. 文部省研究成果公開発表 (B) 1997.

薬物治療学研究室

助教授：影山 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) 降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響と遺伝子多型に関する研究

降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響にはバラツキが認められ，そこで，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。アンジオテンシン変換酵素活性を規定するアンジオテンシン変換酵素遺伝子の第16イントロンに挿入/欠失多型 (D/D, D/I, I/I) および β_3 アドレナリン受容体遺伝子のミスセンス変異 (Trp64Arg) による多型を同定している。これらの遺伝子多型を踏まえた上でレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に拮抗する薬物を投与してインスリン感受性に対する影響を検討している。

2) インスリン抵抗性における障害部位の検討

インスリン抵抗性がブドウ糖代謝の酸化的経路と非酸化的経路のどこに存在するかを間接熱量測定法を用いてヒトを対象に検討している。

3) 新GCPと治験に関する活動

新GCPの施行に伴いわが国の治験を取り巻く環境は一変した。新GCP下で国際的な基準から見て批判に耐え得る臨床試験がわが国に定着するよう学内外で活動している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kageyama S, Nakamichi N, Sekino H, Nakano S. Comparison of the effects of acarbose and voglibose in healthy subjects. *Clin Ther* 1997; 19: 720-9.
- 2) Ishibashi K, Kageyama S, Sakurai T, Murakawa Y, Aihara K, Yokota K, Taniguchi I, Hashimoto Y, Fujita T, Tajima N. Inhibitory effects of insulin on intracellular calcium and aggregatory response of platelets are impaired in hypertensive subjects with insulin resistance. *Hypertens Res* 1997; 20: 225-31.

- 3) 櫻井達也, 景山 茂, 石橋健一, 村川祐一, 三村 明, 相原一夫, 横田邦信, 谷口郁夫, 酒井 紀. 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. *臨床薬理* 1997; 28: 157-8.

II. 総説

- 1) 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.
- 2) 景山 茂. 糖尿病臨床の動向1997—合併症予防・治療の無作為比較試験を中心に—. *Therapeutic Research* 1997; 18: 683-9.
- 3) 景山 茂. 21世紀の糖尿病治療薬の動向. *Progress in Medicine* 1997; 17: 1370-3.
- 4) 景山 茂. HMG-CoA還元酵素阻害薬—投与の実際と留意点—. *治療学* 1997; 31: 784-8.
- 5) 景山 茂. インスリン抵抗性を合併した高血圧の薬物療法. *Progress in Medicine* 1997; 17: 2404-8.

III. 学会発表

- 1) 景山 茂. アカルボースとボグリボースの肥満者における7日間連続投与試験の薬効と副作用の比較. 第40回日本糖尿病学会, 東京, 5月.
- 2) 景山 茂, 櫻井達也, 石橋健一, 村川祐一, 山本純子, 三村 明, 相原一夫, 横田邦信, 谷口郁夫, 田嶋尚子. 降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響. 第114回成医会, 10月, 東京.

IV. 著書

- 1) 景山 茂. 糖尿病治療薬. 甲状腺薬. 骨代謝関連薬. 遠藤 仁, 橋本敬太郎, 後藤勝年編. 医系薬理学. 東京: 中外医学社; 1997. p. 473-88.

V. その他

- 1) 景山 茂. 第17回日本学術会議薬理学研連臨床薬理シンポジウム記録. 医薬品情報提供のあり方. *臨床薬理* 1997; 28: 610.
- 2) 猿田享男 (慶大), 川合真一 (聖マ医大), 新 博次 (日医大), 荒巻琢己 (日医大), 江口研二 (四国癌セ), 景山 茂, ほか. 医薬品の必須適応拡大についての専門医の見解—日本臨床薬理学会拡大学術委員会による調査—. *臨床薬理* 1997; 28: 729-41.

実験動物施設

教授：大川 清 腫瘍生化学，病態生化学
(兼任)

助教授：岩城 隆昌 実験動物学

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)を出版した。今回、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たが、97年12月に出版した。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、従来の解剖学の手法とは異なり、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た。一方、これらに続くマウスの解剖アトラス書を出版すべく同じく解剖学講座第一と共同で別途作業を進めている。

II. 実験動物用飲水の処理装置の開発

近年、各種の化学物質、微生物、毒素、アオコや変異原性物質等が我が国の水道水中にも混入する問題が報道されるようになってきた。そこで実験動物が飲んでいる飲水の安全性を点検する必要があるとの指摘がなされている。当施設では実験動物用飲水装置の一部に施設内水道水を汚染する可能性があるものが市販されている問題や実験動物側から水道水に逆行性に汚染を広げる問題等を指摘し、それらの問題を解決するための限外濾過式飲水処理装置を開発した。

本装置は動物からの逆行性汚染も水道源水からの汚染も双方向確実に遮断でき、また維持管理が自動化されているため安価なこと等の有効性を示唆する結果を得ている。

III. ブタのヒトモデルとしての有用性の検討

近年、実験動物としてのブタの有用性が再評価されつつある。実験用ブタは、消化器、循環器、代謝系などの研究に利用されるほか、手術手技のシミュレーションなどにも利用されている。こうした中で、我々も外科学講座第一と共同で、気管支の治癒過程等の評価を食用子ブタを用いて行い、気管支断端処理モデル動物としての食用ブタの有用性を検討し

た。その結果、ブタは呼吸器においてもヒトのモデルとして十分に利用可能であることが確かめられた。

IV. 実験動物の黄体組織からのマクロファージ回収に関する研究

マクロファージは、免疫学のみならず腫瘍学、細菌学、ウイルス学など広い分野にわたって研究の材料とされている。これらのマクロファージは一般的に、末梢血液、脾臓、肺胞および腹水などから採取されているが、卵巣中の黄体にもマクロファージが存在することが知られるようになり、また黄体退行期には、この黄体組織中のマクロファージはその数を増することも報告されている。このことに着目し、我々はマクロファージを用いる研究において実験動物の黄体由来のマクロファージが利用できないかを検討する目的で、家兎の黄体からのマクロファージの回収を試み、また、黄体相の違いによって回収されるマクロファージの貪食活性がどのように異なるかについて調査した。その結果、黄体組織からのマクロファージの回収は従来から行われている一般的な比重遠心分離法により回収可能であることが確かめられた。また、機能期黄体に比べ退行期黄体から回収したマクロファージの貪食活性は、明らかに増高していることが観察された。これらのことより、黄体から採取されるマクロファージは各分野における研究の材料として応用可能であることが示唆された。

V. その他

岩城隆昌は平成7年より日本実験動物技術者協会の編集委員長を委嘱され、現在、その任を遂行中である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 高木正道，秋葉直志，山崎洋次，野中喜美子，岩城隆昌．食肉子豚を用いた気管支断端閉鎖部位の治癒過程における吸収性メッシュの効果に対する実験的研究．日呼外会誌 1997；11(2)：110-8.
- 2) 成相孝一，岩城隆昌．退行黄体組織からの活性化マクロファージ回収の試み．実験動物技術 1997；32(2)：141-6.
- 3) 林 伸一，滝沢浩子，松藤千弥，岩城隆昌．大豆蛋白質の交感神経系刺激作用—二重標識水法によるエネルギー代謝促進効果の検討—．大豆たん白質研究会誌 1997；18：101-4.

- 4) Kanayama K*, Izumi M*, Nariai K, Endo T* (*Nihon Univ.), Sankai T** (**The National Institute of Health), Yabe K*** (**Saitama Medical School), *et al.* Effects of prednisolone in repeated superovulation induction in mice. *Jpn J Fertil Steril* 1997; 42: 39-43
- 5) Endo T*, Nariai K, Kanayama K*, Tsukise A* (*Nihon Univ.). Effects of endogenous TNF- α induction on luteolysis in pseudopregnant rabbits. *Jpn J Fertil Steril* 1997; 42: 84-8.

II. 総 説

- 1) 岩城隆昌. 実験動物の飲水の安全性について. 実験動物技術 1997; 32(2): 113-126.

III. 学会発表

- 1) 岩城隆昌, 早川敏之. 無固定処理ラット解剖アトラス作成のための研究. 第 44 回実験動物学会. 大宮. 5 月.
- 2) 成相孝一, 金山喜一 (日大), 遠藤 克 (日大). 家兔の黄体組織に存在するマクロファージの機能変化について. 第 44 回実験動物学会. 大宮. 5 月.
- 3) 岩城隆昌, 早川敏之, 山下 廣. ラット解剖アトラスの作成. 第 114 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 4) 成相孝一, 岩城隆昌. 家兔の黄体退行に関わる生殖免疫学的研究. 第 114 回成医会総会. 東京. 10 月.
- 5) 岩城隆昌, 成相孝一, 沢向正美 (東洋理工), 小田桐真 (東洋理工). 糞尿処理と排気ダクトの清掃を自動化したクリーンラック. 第 13 回実験動物環境研究会. 東京. 11 月.
- 6) 山中克哉 (日大), 金山喜一 (日大), 遠藤 克 (日大), 成相孝一. 黄体に対する内因性 TNF- α の細胞障害性について. 第 42 回日本不妊学会総会. 東京. 11 月. [日不妊会誌 1997; 42(3): 380]
- 7) 成相孝一. (教育講演) 実験動物技術者に有益なコンピュータネットワークの紹介. 実験動物技術者協会平成 9 年度関東支部総会. 東京. 2 月.

IV. 著 書

- 1) 早川敏之, 山下 廣, 岩城隆昌. 実験動物の断面解剖アトラス・ラット編. 東京: チクサン出版社; 1997.

V. その他

- 1) 岩城隆昌. 最先端研究に役立つラットの解剖学書作成に関する研究. 基盤研究 (C) (2) 文部省科学研究費補助金報告書

アイソトープ実験施設

施設長: 岡村 哲夫
(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

近年, 創薬などの分野で, 目的とする化合物の構成単位から多種類の化合物を化学合成し, その中から目的とする機能をもつ物質を効率よく選択するコンビナトリアルケミストリー技術が多用されつつある。本研究ではこの技術を利用し, M13 ファージのコートタンパク遺伝子にランダムな配列の合成 DNA (NNG/T)n を挿入したライブラリーから, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の PBP2' (ペニシリン結合タンパク) に結合するクローンの選択を試みた。PBP タンパクは, ペニシリンやセフェム系などの β -ラクタム剤の標的酵素でもあり, β -ラクタム剤が化学結合することにより不活化され, 溶菌が起こる。ところが, *mecA* 遺伝子を保有する MRSA においては, β -ラクタム剤親和性が低い PBP2' が産生されるため, 耐性を獲得している。従って, PBP2' に結合するクローンは, PBP2' 産生菌つまり MRSA の検出や PBP2' の定量などに用いることができ, MRSA 研究に有用であると考えられる。ファージライブラリーとして pSKAN (Mo Bi Tec) HyA, B および C を用いた。HyA は 8 個, HyB は 7 個, HyC は 6 個のアミノ酸からなるポリペプチドをファージコートタンパクとの融合タンパクとして発現している。膜分画として MRSA HM35R をセフチゾキシム含 LB で 37 度一晩振盪培養し, 菌体を超音波で処理した遠心上清を使用した。転写膜として PVDF メンブレン (ミリポア) を用いてウエスタンブロッティングを行い, PBP2' に相当する部位を切り出し, パニングによるファージ粒子の濃縮に使用した。5 回のパニング後, HM35R 膜分画と結合するファージ粒子をウサギ抗 pSKAN ファージ抗体と和光純薬のアビジン-ビオチン複合体法キットを用いて検出し, その結果, HyB ライブラリーが最も高い感度を示した。しかし, 特異血清と比べると十分ではなく, さらに今後の検討を要する。

II. アイソトープの利用および測定法に関する研究

輝天性発光体を塗布したイメージングプレート (IP) に蓄積された放射線エネルギーをレーザービームの照射により読み取るラジオリミノグラフィは、従来の X 線フィルムを用いる方法に比較して高感度であり、しかも定量性が良いという特徴をもつ。さらに、最近では、トリチウムのように極めてエネルギーの低い β 線の測定を目的にした IP も開発され、医学・薬学など広い分野での利用が発展しつつある。しかしながら、本法をラジオアイソトープ (RI) の測定に適用する場合、放射線エネルギーが大きい RI では隣接する試料からの放射線が妨害し測定値に大きな誤差をもたらす。この現象をクロストークと称し、 ^{32}P 、 ^{51}Cr などの測定の場合に大きな影響を与える。このため、我々はクロストーク効果を補正する解析的手法を考案し、正確な放射能定量法を開発した。本法を用いることにより、マイクロプレート上の RI 試料の簡便で、迅速な定量が可能となる。

^3H 用 IP の放射能汚染を防止し、再使用を可能にする方法として、放射性試料と IP を密着せずに曝射する Floating Radioluminography を提唱した。本年度はこの方法を放射線管理における汚染検査法に適用した。従来、 ^3H の測定には液体シンチレーション測定が不可欠とされてきたが、 ^3H の新しい汚染検査法として期待できる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Furuta E (Ochanomizu Univ.), Yoshizawa Y, Nataka T, Takiue M. Usefulness of floating radioluminography to tritiated samples. Appl Radiat Isot. 1997; 48: 1133-6.
- 2) 藤井張生(東医歯大), 油井多丸(原研), 瀧上 誠. 新しいスミヤ測定技術. Radioisotopes 1997; 46(8): 537-40.
- 3) 古田悦子(お茶の水大), 吉沢幸夫, 名竹孝志, 瀧上 誠. イメージングプレートによる粗表面汚染密度測定. Radioisotopes 1997; 46(12): 912-6.

III. 学会発表

- 1) 山下洵子, 林 伸一, 吉沢幸夫, 宮嶋正康(和歌山大). 摂食行動に関連した上皮増殖因子 (EGF) の動態. 日本栄養食糧学会. 東京. 5月.
- 2) Yamashita J, Hayashi S, Yoshizawa Y, Miyajima M. Increased uptake of epidermal growth

factor (EGF) into the stomach from the bloodstream after feeding in mice. Int Cong Nutrition. Montreal. Canada. Jul.

- 3) 藤井張生(東京医歯大), 瀧上 誠, 松野 清(富士電機). 核種分析型水モニターの構築. 日本保健物理学会第 32 回研究発表会. 奈良. 5月.
- 4) 吉沢幸夫, 古田悦子(お茶の水大), 名竹孝志, 瀧上 誠. Floating Radioluminography の特性. 第 34 回理工学同位元素研究発表会. 東京. 7月.
- 5) 油井多丸(原研), 藤井張生(東京医歯大), 瀧上 誠. LSC 用標準線源の使用期限について. 第 34 回理工学同位元素研究発表会. 東京. 7月.
- 6) 吉沢幸夫, 古田悦子(お茶の水大), 名竹孝志, 瀧上 誠. Floating radioluminography による ^3H 測定法の諸特性. 第 114 回成医会. 東京. 10月.

IV. 著書

- 1) 瀧上 誠. 医学・薬学研究のためのラジオアイソトープ実験入門. 東京: 医歯薬出版; 1997.

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. 骨格筋に関する研究

1. Type IID/X 線維の生理学的役割

生後3週齢と16週齢のラット足底筋の type IID/X 線維比率，酸化系代謝能力，収縮特性を調べ，type IID/X 線維の発育変化と収縮機能との関連性について検討した。タイプ別筋線維面積占有率において，発育に伴う IIB 線維比率の減少と IID/X 線維比率の増加が認められた。各タイプの筋線維の酸化系代謝能力をコハク酸脱水素酵素染色濃度から判定したところ，いずれの週齢においても，type IIA が最も高く，以下，type I > IID/X > IIB の順に低い結果が得られた。発育に伴い，type IIB 線維と IID/X 線維において，酸化系代謝能力の低い線維比率が増加したが，type IIA，I 線維の染色濃度変化はみられなかった。単収縮の時間経過は発育により変化がみられなかったが，疲労耐性は有意に低下した。以上の結果から，発育に伴う type IID/X 線維比率の変化は単収縮の収縮・弛緩時間には影響しないこと，また，最も酸化系代謝能力の低い type IIB 線維比率が減少したにも関わらず，疲労耐性は低下したことから，疲労耐性に関しては，筋線維タイプ特異的な酸化系代謝能力の低下と関係することが示唆された。

2. 筋収縮に伴う筋損傷

実験的遠心性収縮モデルを用い，筋損傷の機能的指標として用いられている筋張力変化から，筋損傷に対する筋線維組成の影響を検討した。発育に伴い type I 線維比率の増加が認められるラットヒラメ筋を用い，4, 10, 20 週齢の F344 系雌ラットにおいて，in situ で伸張性収縮 (ECC)，等尺性収縮 (ISO)，他動的筋伸張 (PS) の3条件のいずれかを負荷し，各条件の前後において収縮張力の変化を比較した。実験の最初に，最大単収縮張力が得られる筋長 (Lo) を決定した。ECC は，収縮開始 100 ms 後に 0.9 Lo から 1.1 Lo までの 0.2 Lo を 200 ms で伸張した。ISO は 0.9 Lo において等尺性収縮のみ，PS は ECC と同じ条件で筋伸張のみ行った。ECC と ISO の刺激条

件は，頻度 100 Hz，持続時間 300 ms とした。いずれの条件も 10 秒 1 回，30 回行った。各条件の前後における収縮張力の評価は Lo において行った。負荷後は 10 分間の休息をおいた。ECC 負荷前後における最大張力の低下率は，4, 10, 20 週齢でそれぞれ，36, 38, 38% で差が認められなかった。ISO と PS 負荷後にも，最大張力は低下したが，いずれも 5% 以下であった。ヒラメ筋は，いずれの週齢においても，type I, IIA, IIC 線維で構成され，すべての筋線維が酸化系代謝能力の高い線維であり，これらのタイプ間の組成変化が筋損傷の程度に影響する可能性は少ないと考えられた。

3. 骨密度に関する研究

若年 (4 カ月齢) ラットを用い，筋骨格系に及ぼす非荷重と再荷重の影響を検討した。非荷重条件は，後肢懸垂法により作成した。非荷重ならびにその後の再荷重期間とともに 3 週間とした。非荷重により，ヒラメ筋，腓腹筋，大腿直筋，足底筋，前脛骨筋，長指伸筋は，それぞれ，38%，25%，17%，14%，8%，8% の重量低下がみられた。ヒラメ筋以外の筋では，3 週間の再荷重により対照レベルまでに筋重量は回復したが，ヒラメ筋では，対照に比べ低値のままであった。摘出大腿骨，脛骨の骨密度を DEXA 法により測定したところ，非荷重による骨全体の骨密度低下はともに 6% であり，筋萎縮に比べ軽度であった。骨密度変化を部位別に検討した結果，骨幹部に比べ，大腿骨転子部，顆部，脛骨近位部で顕著であった。再荷重により，骨密度は改善したが，対照レベルに比べ低値のままであった。以上の成績は，非荷重による骨密度低下は，海綿骨が多い部位で顕著であること，非荷重による骨への影響は，筋に比べて少ないものの，再荷重後の完全な回復には長期を要することが示唆された。

4. 骨格筋成長に及ぼすカラジーンの効果

カラジーン溶液が骨格筋の成長を促すことを形態学的，組織学的に観察した。動物は 7 週齢のマウス (ddY) 雄を用いた。被検筋はヒラメ筋であり， λ -カラジーン溶液を直接注入した。対照として対側肢のヒラメ筋に生理食塩水を注入した。カラジーン投与筋の対照筋に対する筋重量増加率は 40~70% であった。これらの結果を組織学的に検討すると，筋細胞が肥大し，さらに中心核をもった細胞が多数観察され，新しい筋細胞の形成が観察された。カラジーン投与により肉芽も観察されず，骨格筋

細胞の成長だけがみられた。

II. 運動と免疫に関する研究

1. トレーニング期間の違いによる血液、免疫臓器中 T, B 細胞の構成比

運動が免疫系に影響する因子としてトレーニング期間に注目し、トレーニング期間の長短と血中、免疫臓器の T, B 細胞に及ぼす影響を検討した。マウス (C57BL/6) はトレーニング回数により 4 群に分けられた (7 回/週, 4 回/週, 1 回/週, 対照群)。運動は回転ドラム付ケージで行い、期間は 6 週間および 36 週間とした。トレーニング期間の違いにより脾臓重量, リンパ節重量, 胸腺重量に差はみられないが, 6 週群の脾臓重量, リンパ節重量は対照群より低値を示した。T, B 細胞は 6 週群の血液, 胸腺, 脾臓, リンパ節で有意な変動が多く, 36 週群では少なかった。すなわち, トレーニングの期間, 回数により T, B 細胞は個々の臓器で固有の応答をするものと解釈された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 山内秀樹, 米本恭三. 発育期ラット速筋における type IID/X 線維比率, 酸化系代謝能力と収縮特性との関係. 慈恵医大誌 1997; 112: 461-7.
- 2) 宮野佐年, 米本恭三, 福田千晶, 猪飼哲夫, 山内秀樹. 骨粗鬆症のリハビリテーションに関する臨床ならびに基礎的研究. Osteoporosis Japan 5; 108-12.
- 3) 春日規克*, 成澤三雄**, 鈴木英樹*, 山下晋*, 稲垣洋*, 山内秀樹ほか (*愛知教育大学, **国際武道大学). 個体差の発生にどのような因子が関与しているか—同腹ラット骨格筋の形態と機能における加齢と個体差—. 小野スポーツ科学 1997; 5: 139-49.
- 4) 小川芳徳. 筋力低下の生理学的側面. 理学療法 1997; 14: 696-700.

II. 学会発表

- 1) 坂本啓*, 山内秀樹, 米本恭三, 野坂和則* (*横浜市立大学). ラット骨格筋の損傷・再生過程における形態の変化—ラットの筋損傷誘発運動モデルを用いた検討—. 第 1 回神奈川体育学会大会. 横浜. 5 月.
- 2) Sakamoto K*, Masuda K**, Yamauchi H, Yonemoto K, Nosaka K* (*Yokohama City Univ, **Tsukuba Univ). Time course of changes in myoglobin content after bupivacaine-induced muscle damage. 44nd American College of Sports Medicine Annual Meeting. Denver. May. [Med Sci Sports Exerc 1997; 29: S53].

- 3) 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—後肢懸垂解除後の筋機能の回復—. 第 34 回日本リハビリテーション医学会. 京都. 8 月. [リハ医学 1997; 34: 959]
- 4) 植松海雲, 山内秀樹, 米本恭三, 宮野佐年. 老齢期における廃用性筋萎縮に対する等尺性運動の効果—筋線維タイプ別の検討—. 第 34 回日本リハビリテーション医学会. 京都. 8 月. [リハ医学 1997; 34: 956]
- 5) 山内秀樹, 米本恭三. 伸張性収縮に伴うラットヒラメ筋の機能低下. 第 52 回日本体力医学会大会. 大阪. 9 月. [体力科学 1997; 46: 623]
- 6) 山田茂 (東京大学), 小川芳徳, 藤巻正人 (民生科学研究所). 骨格筋成長に及ぼすカラジナーンの効果. 第 52 回日本体力医学会大会. 大阪. 9 月. [体力科学 1997; 46: 636]
- 7) 小川芳徳, 米本恭三. トレーニング期間の違いによる血液, 免疫臓器中 T, B 細胞の構成比. 第 52 回日本体力医学会大会. 大阪. 9 月. [体力科学 1997; 46: 874]
- 8) 山内秀樹, 米本恭三. 伸張性収縮に伴う機能的初期変化と unloading の影響. 第 114 回成医会総会. 東京. 10 月. [慈恵医大誌 1997; 112: 597]
- 9) 山内秀樹, 米本恭三, 河井宏之 (国立療養所東宇都宮病院). 廃用に伴う骨密度低下とその回復. 厚生省長寿科学総合研究第 3 分野平成 9 年度研究報告会ならびにシンポジウム. 東京. 2 月.
- 10) Ogawa Y, Miyano S, Yonemoto K. Activities of single human motor units and their angles of initial firing on treadmill walking. International Rehabilitation Medicine Association. Kyoto. Aug-Sep.

宇宙航空医学

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, 環境生理学, 情報科学

研究概要

I. 15週間の尾部懸垂がラットに与える影響

今回は長期の影響を見るためにラットに15週間の尾部懸垂 (tail suspension) を行い, どのようなパラメーターに変化が出るかを観察した。被験動物には8週齢のウイスター系雄性ラットを用い, 1週間の予備飼育の後, 対象 (C) 群と尾部懸垂 (TS) 群の2群に分け, それぞれ7匹ずつ実験を行った。負荷期間は15週間とした。ラットの飼育と尾部懸垂は既報の方法で行った。懸垂15週間後, ラットをエーテル麻酔下で開腹し, 腹大動脈より採血し, 血液検査および血清無機質の測定 (TBA-80M; 東芝) に用いた。さらに後肢筋 (ヒラメ筋, 足底筋, 腓腹筋, 長指伸筋) および臓器 (心臓, 肝臓, 腎臓, 副腎, 脾臓) を摘出しそれらの重さを量った。その結果, 体重はC群よりTS群の方が有意に軽かった。血液検査では, 両群間に有意差は見られなかった。血清中の無機質にも両群間に有意差はなかった。臓器重量は心臓と肝臓でTS群の湿重量の方が有意に軽かったが体重1kg当たりの相対重量では有意差は認められなかった。後肢のヒラメ筋, 足底筋, 腓腹筋, 長指伸筋は湿重量, 相対重量ともTS群のほうが有意に軽かった。以上より, 15週間の尾部懸垂は血液検査, 血清無機質には影響を及ぼさないが, 一部の臓器や特に後肢筋に大きな影響を及ぼした。

II. 無重量環境の模擬実験としてのベッドレスト研究

1. ベッドレスト中の体液分布の変化

健康な男性6名に対し7日間の6° Head-Down Bed Rest (HDBR) による模擬無重量状態を負荷した。その間, 毎朝, 胸部, 腹部, 大腿部, 下腿部のインピーダンス変化を測定し体液分布の変化を観察した。胸部の体液量はHDBRに入ると直ちに増加し, 2~3日目に元に戻る傾向を示すが, その後はまた増加した。しかし, HDBR 6, 7日目はまた元の状態に戻る傾向を示した。腹部の体液量はHDBRにより直ちに減少するが, 胸部同様2, 3日目にはやや

回復傾向が見られた。しかしHDBR 4日目にはまた減少し, その後は緩やかな回復傾向を示した。大腿部の体液量はHDBRに入ると減少し, そのままHDBR中低い値を維持した。HDBR終了後は回復傾向を示すが, 1日では完全に戻らなかった。下腿部の変化はインピーダンス値からは一番大きく現れた。HDBRに入ると下腿部の体液量は減少し, その後もHDBR中徐々に低下していく傾向が見られたがHDBR 7日目には前日のヘッドアップティルト検査のため一時的に立位になった影響のためか, やや回復傾向が見られた。HDBR終了後は速やかに回復するが, 他の部位と同様に1日では完全に元には戻らなかった。頭部の値ははிரならないが, 各部位のインピーダンス値の合計から全身の体液量を推定すると1人の被験者を除いて全て減少していた。また, その変化とHt, Hbから求めた血漿量との間に相関が見られた ($r=0.518$)。以上の結果から, 7日間の6° Head-Down Bed Restにより, 腹部, 下肢の体液は胸部へ移動することが示唆された。毎日のインピーダンスの変化と尿量, 血漿量とに相関が見られ, インピーダンス測定が体液量の変化を反映していることが示唆された。また, 今回作製した装置により体液分布の測定が可能であるが, 頭部の測定など改良点も指摘された。

2. 起立耐性に与える影響

健康な男性6名を被験者として6日間の6°ヘッドダウンベッドレストを行い, その前後に電動ベッドによるヘッドアップティルト検査を行った。起立試験においてインピーダンス法により求めた体液は胸部から腹部, 下肢方向へ移動することが示唆された。血圧, 心拍数から求めた起立耐性の指標 (CID) は起立角度に比例し悪くなることが示唆された。体液移動とCIDとの間に高い相関が見られた。体液移動, CIDはHDBR前後の起立試験で変化は見られなかった。これは, HDBR中, 水分を強制摂取させた影響と考えられる。水分を1日に1~1.5ℓ摂取することによりベッドレスト後または, 宇宙飛行後の起立耐性の低下を予防できる事が示唆された。

III. 共同研究

1. フロンティア共同研究

航空機による微小重力環境が空間識と姿勢制御に与える影響についての研究に参加した。

2. 航空宇宙技術研究所との共同研究

6名の健康男子を被験者として25時間の6° head-down bed restによる模擬無重力状態が手動制御および循環動態へ与える影響についての研究に

参加した。

3. 宇宙環境利用に関する公募地上研究

長期間の重力情報変換に伴う視運動性眼振および後眼振の3方向成分の経時的検討についての研究に参加した。

10) 中家優幸. 15週間の尾部懸垂がラットに与える影響. 第75回日本生理学会大会. 金沢. 3月.

研究業績

I. 原著論文

1) 須藤正道, 横田邦信, 川上憲司, 栗原 敏. インピーダンス法による体液分布の測定. 宇宙航空環境医学 1997; 34: 61-7.

III. 学会発表

- 1) 鈴木政登, 河辺典子, 木村真規, 清水桃子, 中家優幸, 町田勝彦 ほか. 自然発症高血圧ラット (SHR) の血圧, 血液, 尿生化学成分および心臓の形態的变化に及ぼす自由運動の影響. 第52回日本体力医学会大会. 大阪. 9月. [体力科学 1997; 46: 769]
- 2) 八代利伸, 石井正則, 須藤正道, 森山 寛, 関口千春, 五十嵐真 ほか. 微小重力下での姿勢制御と頭部軸の認識の変化について. 第56回日本平衡神経科学会総会. 松本. 10月. [平衡神経科学 1998; 57; 202]
- 3) 野村泰之*, 渡辺佳治* (*日大医学部), 五十嵐真, 須藤正道, 関口千春 ほか. 長時間の重力方向変換と眼球反対回旋. 第56回日本平衡神経科学会総会. 松本. 10月. [平衡神経科学 1998; 57; 205-6]
- 4) 須藤正道. (シンポジウム) 環境とは何か「深海から宇宙まで」. 第43回日本宇宙航空環境医学会総会. 横浜. 11月. [宇宙航空環境医学 1997; 34; 156]
- 5) 須藤正道, 栗原 敏, 関口千春, 泉龍太郎 (宇宙環境利用推進センター). 7日間のベッドレストが体液分布におよぼす影響. 第43回日本宇宙航空環境医学会総会. 横浜. 11月. [宇宙航空環境医学 1997; 34; 126]
- 6) 添田一弘, 石井正則, 五十嵐真, 須藤正道, 森山 寛, 関口千春 ほか. 視覚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43回日本宇宙航空環境医学会総会. 横浜. 11月. [宇宙航空環境医学 1997; 34; 129]
- 7) 中家優幸. 尾部懸垂ラットの後肢筋および臓器重量の変動について. 第43回日本宇宙航空環境医学会総会. 横浜. 11月.
- 8) 神谷厚範*, 杉山由樹*, 岩瀬 敏*, 間野忠明* (*名大環研), 須藤正道. 6日間の6° head-down bed restがヒトの心循環調節機能に及ぼす影響. 第50回日本自律神経学会総会. 横浜. 11月.
- 9) 須藤正道, 関口千春, 間野忠明*, 杉山由樹* (*名大環研), 栗原 敏 ほか. 6日間のベッドレストが起立耐性に与える影響—体液分布を中心として—. 第75回日本生理学会大会. 金沢. 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 予防脳卒中，内科予防医学，神経内科学
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

I. 肥満，糖尿病

1. 肥満の指標

内臓脂肪型肥満に代表される腹腔内の脂肪沈着は、インスリン抵抗性を増強させ、糖尿病、高血圧、高脂血症など動脈硬化を促進する生活習慣病の発症と深く関わり合っている。欧米では、日常臨床における上半身肥満の鑑別には、以前よりウエスト/ヒップ・比 (W/H 比) が広く用いられてきた。しかし、体格、体型の異なる日本人では、上半身肥満の鑑別にこの W/H 比は必ずしも有用ではなく、日本人に適したより有用な指標を見出す必要性が指摘されてきた。冠危険因子と W/H 比およびウエスト/身長・比 (W/S 比) との関係について分析し、日本人中高年男性では、W/H 比よりも W/S 比のほうが冠危険因子とよく相関していることを明らかにした。

2. レプチン

レプチンは脂肪細胞から分泌される肥満の成因・病態に関与したホルモンの一種である。正常成人男性における血中レプチン濃度の正常値の検討ならびに肥満と関連した検査成績との関係を検討した。

II. 予防医学

1. 疾病予知診断支援システムの開発

成人病予防のための生活改善指導の研究を推進している。生活習慣、環境、自覚症状などの質問事項に答えると、将来の疾病予測診断し、どのような生活習慣改善をすべきかを支援するシステムソフトを日立製作所との共同開発で行った。本研究は通商産

業省の振興事業の一環として行われた。

2. 総合健診での医療機器の改善

高度先端医療研究推進事業の一環として、総合健診における医療機器の改善に関する調査研究を行った。間接 X 線写真の記録保存システムの開発、超音波装置の改良・開発の研究を行った (ME 研究室との共同研究)。

3. 若年者心筋梗塞発症の疫学調査

これまで若年発症心筋梗塞の危険因子についてその国際比較は数少なく近年は行われていない。Her-ing Central Hospital (Denmark) が総括施設として、45 歳未満発症の心筋梗塞患者の危険因子の国際的疫学調査を開始した。これは世界 11 カ国での比較研究 (YACHT Study: Young Acute Coronary Heart Study) の分担調査である。日本では、内科 4 の望月教授を日本総括者、事務局は当科で担当することになった。調査・研究は本年より開始された。

III. 動脈硬化・代謝

1. ASP

ASP (Acylation Stimulating Protein) は脂肪細胞が産生・分泌する脂肪合成促進蛋白であり、その作用機序から糖・脂質の両代謝に関与することが示唆される。現在、糖尿病ドック受診者の血中 ASP 濃度を測定し、糖尿病およびインスリン抵抗性症候群における ASP の動態を検討中である。本研究は ASP の発見者である A. Sniderman, K. Cianflone (カナダ McGill 大学) らと共同で行われている。

2. 血管壁硬化度指標

これまで多くの血管壁硬化度指標が報告されてきた。しかし血圧変動に依存しない指標が臨床上有用性が高い。過大な血圧変動例について測定した結果、stiffness parameter ベータが最も良好な血圧非依存性を示した。

3. 動脈血流波形による早期動脈硬化診断

文部省科学研究費により動脈血流波形を多角的に解析し、早期の動脈硬化診断として波形の定量的指標が有用であることを臨床・病理学的に確認した (臨床検査医学教室、内科学第 4 との共同研究)。

IV. 脳

1. 脳ドック

脳ドック受診者を対象に、無症候性脳梗塞の成因をライフスタイルとパーソナリティ特性から検討した。その結果、前者の本梗塞発現に関与する有意な危険因子として、過去の総喫煙量（喫煙指数）があげられ、従来から言われている喫煙習慣の有無だけでは正確な検討ができないことが判明した。後者からは、Eysenck パーソナリティ評価上、心理社会的ストレスを受けやすい、社会的規範に固執しやすい性格が有意な危険因子として指摘された。

2. MRI を用いた脳代謝測定

高磁場 MRI 装置を利用することにより、³¹P-MR spectroscopy を得ることが可能である。今回その臨床応用として、慢性期脳梗塞例を対象に、塩酸アマンタジンの投与が脳エネルギー代謝に及ぼす影響を検討した。その結果、本薬は大脳皮質における酸化リン酸化反応を賦活することにより、精神症状を改善する可能性が示唆された。

V. 教育

医学部の医学概論、ヒトの時間生物学、産業保健、医学統計、肥満の学生授業を担当、看護学部の地域看護学の実習を担当し、健康医学・予防医学を教育した。公開シンポジウム「肥満を科学する」、健康保険連合組合の平成9年度特別保健福祉事業での公開講座などを通じて、一般市民に対しての予防医学の啓蒙を行った。

教授池田義雄は10月30、31日に東京で第18回日本肥満学会会長として同学会総会を主催した。

講師和田高士は日本総合健診医学会第26回大会において、動脈硬化に関する研究について、協栄生命健康事業団助成受賞講演を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wada T, Ikeda Y. Longitudinal studies to determine the effect of body fat rate reduction on blood pressure. *J Med Syst* 1998; 22: 19-25.
- 2) Wada T, Fujishiro K, Fukumoto T, Yamazaki S. Relationship between ultrasound assessment of arterial wall properties and blood pressure. *Angiology* 1997; 48: 893-900.
- 3) Sasaki A, Kondo K (国立健康栄養研究所), Sakamoto Y, Kurata H (国立健康栄養研究所), Itakura H (国立健康栄養研究所), Ikeda Y. Smoking cessation increases the resistance of low density lipo-

protein to oxidation. *Atherosclerosis* 1997; 130: 109-11.

- 4) 池田義雄, 井上修二(国立健康栄養研究所), 山下亀次郎(筑波大学). インスリン依存型糖尿病の高コレステロール血症に対するプロバスタチンの長期投与効果一. 多施設臨床試験報告. *医と薬学* 1997; 38: 89-102.
 - 5) 宇都宮一典, 池田義雄. 糖尿病ラットにおける腎肥大ならびに IGF-I 遺伝子発現に及ぼす大豆蛋白質の影響. *大豆蛋白質研会誌*. 1997; 18: 87-91.
 - 6) 豊原敬三, 和田高士, 佐々木温子, 大野 誠, 池田義雄. 無症候性脳梗塞の危険因子—ライフスタイルとパーソナリティを中心として—. *健康医* 1997; 14: 229-33.
 - 7) 大野 誠, 池田義雄. 中年日本人における体脂肪率. BMI と有病指数との関係. *肥満研* 1998; 4: 60-4.
 - 8) 和田高士, 池田義雄. 体脂肪率減少による血清脂質値の変化. *健康医* 1997; 12: 76-89.
 - 9) 和田高士, 中村 勝, 池田義雄. 成人健診結果の労働基準監督署提出報告書転記プログラム作成. *日総合健診医学会誌* 1997; 24: 398-400.
 - 10) 佐々木温子, 池田義雄, 後藤美帆(アスキー総合研究所), 松島慈子(アスキー総合研究所), 嵯峨園子(アスキー総合研究所). 20・30歳代における BMI 増加からみた適正体重. *肥満研* 1997; 3: 114-8.
 - 11) Pillarisetti S (コロンビア大学), Paka L (コロンビア大学), Sasaki A, Vanni-Reyes T (コロンビア大学), Yin B (コロンビア大学), Glodberg I (コロンビア大学). Endothelial heparanase modulation of adipocyte lipoprotein lipase: Evidence that heparan sulfate oligosaccharide is an extracellular chaperone. *J Biol Chem* 1997; 272: 15753-9.
 - 12) 藤代健太郎, 和田高士. 重症冠動脈疾患例における頸動脈血流と心機能の関係. *超音波医* 1997; 24: 636.
 - 13) 藤代健太郎, 和田高士, 福元 耕, 山崎さやか. 超音波ドプラ法による頸・脳動脈血流計測—虚血性脳血管障害予知診断法—. *臨病理* 1998; 46: 342-347.
- ### II. 総 説
- 1) 池田義雄. 「生活習慣病」でよいのか 臨床医学の立場から—肥満・肥満症を中心に—. *公衆衛生* 1998; 62: 99-101.
 - 2) 池田義雄. 肥満と糖尿病—成因からみた予防と治療に役立つダイエット—. *教と医* 1997; 45: 997-1003.
 - 3) 大野 誠. 体脂肪率の計測—簡易測定器の有用性と信頼性—. *綜合臨* 1997; 46: 2083-7.
 - 4) 大野 誠. 治療すべき肥満の判別とウエイトサイクリングを防ぐ方策. *肥満研* 1997; 3: 22-6.
 - 5) 和田高士. 頸脳動脈硬化. *Mod Physician* 1998; 18: 79-82.

- 6) 佐々木温子, 栗栖敦子, 池田義雄. 糖尿病の予防と対策. 保健の科学 1998; 40: 199-204.
- 7) 栗栖敦子, 佐々木温子, 池田義雄. 肥満の判定と診断. 精神科治療 1997; 12: 1271-6.

III. 学会発表

- 1) Ohno M, Ikeda Y. Waist stature ratio and metabolic disorders. 1997 American Occupational Health Conference. Orlando. May.
- 2) 池田義雄. (サテライトシンポジウム) NIDDM 治療の新たな展開. 第 94 回日本内科学会講演会. 大阪. 4 月.
- 3) 池田義雄. 糖尿病における抗 GAD 抗体検査の位置づけと評価の実際. 第 40 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京. 5 月. [糖尿病 1997; 40 suppl 1: 161]
- 4) 池田義雄. (会長講演) 健康医学からみた肥満の予防. 第 18 回日本肥満学会. 東京. 10 月. [肥満研究 1997; 3 suppl: 47]
- 5) 大野 誠. (教育講演) 肥満と生活習慣病. 第 31 回健康スポーツ懇話会. 東京. 6 月.
- 6) 大野 誠. (パネルディスカッション) 肥満を防ぐライフスタイル—健康体重と健康美を求めて—. 第 18 回日本肥満学会公開シンポジウム. 東京. 10 月.
- 7) 大野 誠, 栗栖敦子, 福元 耕, 佐々木温子, 和田高士, 豊原敬三 ほか. ウエスト/身長・比と冠危険因子に関する研究. 第 114 回成医学会総会. 東京. 10 月. [慈恵医大誌 1997; 112: 607-8]
- 8) 大野 誠. (市民公開講座) 肥満の成因とウェイトサイクリングの防止策. 第 8 回日本臨床スポーツ医学会. 東京. 11 月.
- 9) 和田高士, 藤代健太郎, 福元 耕, 山崎さやか, 内田智子(明大前クリニック), 古平国泰(中央信託銀行). (シンポジウム) 総頸動脈血管壁硬化度指標は臓器血管障害診断に有効か. 第 16 回日本脳神経超音波研究会. 出雲. 5 月. [Neurosonol 1997; 10: 137]
- 10) 和田高士. (ワークショップ) ライフスタイル改善による肥満および関連疾患の予防. 第 4 回末病システム学会. 大阪. 11 月.
- 11) 和田高士. (ワークショップ) 超音波法による動脈硬化診断. 第 4 回末病システム学会. 大阪. 11 月.
- 12) 和田高士. (受賞講演) 動脈硬化進展における粥腫と壁硬化の関係 日本総合健診医学会第 26 回大会. 東京. 2 月.
- 13) 佐々木温子. (イブニングセミナー) 行動修正療法. 第 18 回日本肥満学会. 東京. 11 月. [肥満研究 1997; 3 suppl: 78]
- 14) 佐々木温子. (サテライトシンポジウム) 30 歳から 59 歳までの総合健診受診者の血中レプチン濃度. 第 18 回日本肥満学会. 東京. 11 月.

- 15) 豊原敬三, 和田高士, 池田義雄, 下條貞友(聖マ医大). 潜在性脳梗塞の危険因子—ライフスタイルとパーソナリティを中心として—第 6 回日本脳ドック学会総会. 東京. 5 月.
- 16) 豊原敬三, 下條貞友(聖マ医大), 池田義雄, 井上聖啓. ³¹P-MRS による脳エネルギー代謝の解析—第 4 報, 慢性期脳梗塞例における塩酸アマタジンの薬理効果. 第 15 回日本神経治療学会総会. 東京. 6 月. [神経治療 1997; 14: 425]

IV. 著 書

- 1) 池田義雄. 自己血糖測定 (SMBG)—その実際と評価—. 日本糖尿病学会編. 糖尿病の療養指導 '97. 東京: 診断と治療社; 1997. p. 137-42.
- 2) 池田義雄. 血糖コントロールの指標とその意義. 坂本信夫ほか編, 糖尿病 UP-DATE ⑬. 東京: 医歯薬出版; 1997. p. 3-14.
- 3) 佐々木温子, 池田義雄. 中高年者の疾病予防・治療のための運動プログラムの実際と注意—高脂血症. 田島直也, 武藤芳照, 佐野忠弘編. 中高年のスポーツ医学. 東京: 南江堂; 1997. p. 329-31.

V. その他

- 1) 池田義雄. 糖尿病の発症予防と病態に及ぼす食物繊維に関する研究. 厚生科学研究費「新開発食品素材健康影響評価研究」班 平成 8 年度研究報告書. 1997: 262
- 2) 和田高士. 動脈硬化進展における粥腫と壁硬化の関係. 協栄生命健康事業団 研助成論集 1997; 13: 55-60.

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7月，現在のスポーツ医学科がスポーツ外傷部として開設以来，一貫して下記のような方向で研究を行っている。すなわち，対象とする群は，1) プロフェッショナルを含む競技選手，2) 日常生活の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供たち，そして 4) 女子の競技選手の4群である。

1) 1997年度は前年に引き続き社会人アメリカンフットボール選手のフィットネスレベルと外傷・障害の関連について検討した。Cybexを使った筋力測定では全ての測定部位においてラインがボックスよりも有意に筋力が高値を示した。またポジション特有の外傷・障害についても報告した。また，ポジション別による心血管系の応答について検討を行い，ライン，ボックス間にエアロビック，アネロビックパワーに差異を認めたと，心形態においては，大なる影響は無かった。

本年度より新たに，関東大学一部校の陸上長距離選手の筋力特性について検討を行い，競技力と筋力特性との関係，スポーツ障害と筋力特性との関連につき報告した。

ソフトテニス選手（ナショナルチーム）の競技力向上の為の強化策として，そのペースとなるコンディショニングの重要性に着目し検討を行った。また高校期の外傷・障害の実態調査を行い，練習量，練習頻度調整の重要性につき報告した。

2) 中高年については，中高年のウルトラマラソンにおける超時間持久的有酸素負荷の生体応答について報告した。とくに250 Kmウルトラマラソンにおける心循環動態，腎機能への影響につき検討を行った。

完走時CPK高値(45,390~46,629)を示したが，回復は速く，腎機能への影響は少なく，心循環動態も安定していることが判明した。

また，中高年の健康作り事業として発足した文京

区健康センターの2年目の現状と問題点につき検討した。生活習慣病の発症予防，改善を目的として肥満，高コレステロール血症，軽症糖尿病，軽症高血圧を対象に監視型による運動療法を行い個別トレーニングの重要性につき報告した。さらに40代男性の健康の実態につき，筋力特性，体力測定(VO₂maxその他)などメディカルチェックを行い検討し，運動は一要素に過ぎず，食生活，喫煙，休養など生活習慣の重要性につき報告した。

3) 発育期のサッカー選手に対してスポーツ障害・外傷の調査を行った。その結果，週あたりの練習時間が18時間を越えると外傷・障害の発生率が高くなることが判明した。

また，クラブユース大会出場選手のコンディション及び生活時間構造調査を行った。また，高校サッカー選手の高温環境下での活動が生体応答に及ぼす影響について報告した。

4) 女子については日本女子代表サッカー選手(アトランタオリンピック候補)の高温環境下のサッカー活動における生体応答について検討し，水分補給，適切な休養など暑熱対策につき報告した。

5) さらにスポーツ選手の外傷・障害にたいしてダイオードレーザー(低出力半導体レーザー)の治療効果について検討を行い照射回数と治療効果，半導体レーザーの安全性につき報告した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 小原 誠，大島 襄，石山道子，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)。文京区健康センター開設1年目の現状。東京都衛生局学会誌1997；98：206-7。
- 2) 河野照茂 ほか。高地環境が発育期サッカー選手に与える影響。臨床スポーツ医学1997；14：547-50。
- 3) Kohno T, O'Hata N, Ohara M, Shirahata T, Endo Y, Satou M. Sports injuries and physical fitness in adolescent soccer players. Science and Football III 1997；185-9。
- 4) Kohno T, O'Hata N. High-school soccer summer tournaments in japan—comparison of laboratory data of the players in summer and winter. Science and Football III 1997；190-5。
- 5) 中島幸則，水野哲也(医科歯科大)，福林 徹(東大)。ナショナルチーム選手のコンディション—男子ナショナルチームの調査結果から—。日本体育協会スポーツ医・科学研究報告1998；21：97-8。
- 6) 中島幸則，水野哲也，福林 徹，野間明紀。ソフトテニスのスポーツ外傷および障害—高等学校期の外

傷・障害に実態調査から一. 日本体育協会スポーツ医・科学研究報告 1998; 21: 105-10.

II. 総 説

- 1) 河野照茂. Jリーグにおけるドーピングコントロールの現状. スポーツ傷害フォーラム 1997; 2: 33-5.

III. 学会発表

- 1) 小原 誠, 大島 襄, 石山道子, 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における健診フォローコースの現状. 第 97 回東京都衛生局学会. 東京. 4月.
- 2) 太田 真, 小原 誠, 中島幸則, 河野照茂, 白旗敏克, 大島 襄 ほか. アメリカンフットボール選手におけるポジション別による心血管系応答. 第 20 回プライマリー・ケア学会. 東京. 6月.
- 3) 佐藤美弥子, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, 大島 襄 ほか. 働き盛り 40 代の健康と実態. 第 52 回日本体力医学会大会. 広島. 9月. [体力科学 1997; 46: 852]
- 4) 中島幸則, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 遠藤陽一, 佐藤美弥子 ほか. 陸上長距離選手の筋力特性. 第 52 回日本体力医学会大会. 大阪. 9月. [体力科学 1997; 46: 774]
- 5) 中島幸則, 小原 誠, 白旗敏克, 河野照茂, 中村 豊, 大島 襄 ほか. 企業アメリカンフットボールチームのフィットネスレベルと外傷・障害. 第 114 回成医会総会. 東京. 10月. [慈恵医大誌 1997; 112: 619-20]
- 6) 河野照茂, 大島 襄 ほか. 高温環境が女子サッカー選手に与える影響. 第 8 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 奈良. 10月.
- 7) 太田 真, 小原 誠, 河野照茂, 中島幸則, 佐藤美弥子, 遠藤陽一, 大島 襄 ほか. 250 km ウルトラマラソンにおける生体応答. 第 8 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 奈良. 10月.
- 8) Shirahata T, Kohno T. The effects of diode laser therapy on sports injuries. The first congress of the international association for laser and sports medicine. Tokyo. December.
- 9) 河野照茂, 大島 襄, 小林正之, 高木俊男, 野村公寿, 鍋島和男 ほか(日本サッカー協会スポーツ医学委員会). ナショナルトレーニングセンター, U-12 参加選手のスポーツ外傷・障害の調査. 第 18 回サッカー医・科学研究会. 東京. 1月.
- 10) 河野照茂, 榎本恵子, 高倉亜維(筑波大学大学院), 西嶋尚彦(筑波大学), 中塚義実(筑波大学附属高校), 高見澤淳子(三菱養和会). クラブユース大会 (U-18, U-15) におけるサッカー選手のコンディション. 第 18

回サッカー医・科学研究会. 東京. 1月.

- 11) 河野照茂, 榎本恵子, 高倉亜維(筑波大学大学院), 西嶋尚彦(筑波大学), 中塚義実(筑波大学附属高校), 高見澤淳子(三菱養和会). クラブチームに所属するジュニア期男子サッカー選手の生活時間構造. 第 18 回サッカー医・科学研究会. 東京. 1月.
- 12) Kohno T. Infrastructure for Doping Control at Competition venues. Seminar for Doctors and Team Officials. Kuala Lumpur. February.
- 13) 中島幸則, 福林 徹(東大) ほか. ソフトテニスインカレ出場選手の実態調査. 第 3 回ソフトテニス医科学研究会. 東京. 2月.

IV. 著 書

- 1) 小原 誠. 心音図(心音計のあゆみ). 岡村哲夫編. ME のあゆみ/シリーズ. 東京: メディカルエレクトロタイムズ; 1997. p. 73-85.
- 2) 河野照茂. 大腿部肉離れ治療における筋力の意義, 山内裕雄ほか編. 整形外科治療のコツと落とし穴(全身の問題). 東京: 中山書店; 1997. p. 126-7.
- 3) 河野照茂. 足関節捻挫治療における固有受容感覚, 山内裕雄ほか編. 整形外科治療のコツと落とし穴(全身の問題). 東京: 中山書店; 1997. p. 132-3.

医 学 科 国 領 校

京：明石書店；1997.

人 文 ・ 社 会 系

国 学 系

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、既成詩人の戦後の作品と、戦後の詩人たち（昭和）の作品を対象とした。

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。

法 学 系

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. 著書

1) 村上義和、橋本誠一。近代外国人関係法令年表。東

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。双方とも1999年度に出版の予定。又，英語のイディオムに関する研究に従事した。1999年又は2000年にその成果を発表・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を活性化す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世紀英国のパストン・レターズ，特にマーガレットパストンの書記たちの綴り字上の特徴に着目して，研究を引き続き行った。

研 究 業 績

I. 著者

1) 小原 平，浅野 博 ほか著。複合メディア英語教育論。東京：リーベル出版；1997.

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及することにより、生存の作家である Goethe とは異なるその現代性を研究している。

II. 比較演劇

各国における演劇論の比較研究、構造の視点よりする戯曲の比較分析、西洋比較演劇研究会での活動。

III. リルケ研究

Friedrich Nietzsche 以来顕著となってきた内面化の傾向の一翼を担う Rainer Maria Rilke の詩・小説作品を、意識の状態化という視点から探索して、晩年の詩境である Weltinnenraum (世界内面空間) へのいくつかの通路を考察する。

IV. 十九世紀の抒情詩

従来を踏まえ、本年度は詩的リアリズムの時代の詩人たちの文学的営為を、一方では、隣接領域 (絵画、音楽、演劇等々) との比較検討を通して、また他方では、前後する時代の文学との影響関係の解明を通して、アプローチを試みている。

V. バロック小説

すぐれてバロック的性格に富む宮廷歴史小説の作例と考えられる H.A. Ziegler und Kleiphausen: Die asiatische Banise 研究の最終局面として、本年はその日本語訳の刊行に伴い、これまでの研究成果を踏まえ、この分野を概観できるような、詳細な「解説」を執筆した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 白崎嘉昭. 解説. (白崎訳『アジアのバニーゼ姫』所収). 京都: 行路社; 1997: 519-36.
- 2) 白崎嘉昭. ヴィルヘルム・ラーベ『プフィスターの水車屋』について—十九世紀のエコロジー小説の試み. 十九世紀ドイツ文学研究会会報. 東京: 1997; 71: 14-7.

V. その他

- 1) 白崎嘉昭. 『アジアのバニーゼ姫』(原典翻訳). 京都: 行路社; 1997.

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

基礎物理学選書「熱力学」改訂版執筆脱稿。'98年9月10日刊行予定。

教科書「やさしい電磁気学」を執筆脱稿。'99年1月刊行予定。

II. 二等分割理論を用いた電気回路による血液循環シミュレーション

血管が何らかの原因で詰まり血液の循環が一部で滞った場合、この血管に並列につながる正常な血管内の血流量は変化する。これは、外部に対して閉じた系で、流量 (拍出量) が一定であるなら当然起こり得ることである。血管系の分岐構造があらかじめわかっているなら、特定の位置での血圧および血流量測定によって、詰まった血管を特定できるばかりでなく、その詰まり具合が抵抗値として定量化できる。

解剖図に基づいて血管の分岐の規則性を調べると、細い血管では分岐点から次の分岐点までの距離とその血管の平均断面積との関係は、簡単な式によって近似することができる。平均断面積を二等分割理論によって決定できれば、血液および血管内壁の流体力学的特性を考慮することによって電気回路による血液循環のシミュレーションモデルを構築することが可能である。

本研究では、血管断面積を二等分割理論によって近似することの妥当性を考察するとともに、上腕の動、静脈間にシャントをつくった場合のシミュレーションモデルを作成し、血流量の分布の変化を実際の場合と比較し、モデルの実用性について検討を行う。

III. リン脂質膜のリップル構造

ディパルミトイルフォスフォコリン (DPPC) リポソーム膜が前転移と主転移の間 (38°C) でとる膜構造モデルとして、昨年、鋸状のリップルモデルを発表した。そのモデルでは、Ca 濃度が 0~200 mM でリップル構造をとることを仮定していたので、それを確認する実験を行いたいと思っていた。文献調査を行い、別の観点から同じ膜を調べている研究者に問い合わせた。その結果、広島大学の武田教授が、未発表のデータを調べて下さり、上述の仮定の実験的根拠を得た。しかし、発表したモデルでは、一定の周期となる理由を十分説明してはいない。次の段階として、膜の波動による固有振動と膜間距離の二つの要素をモデルに組み込む試みをしようとしている。

IV. 2次元格子上的古典ダイマー問題の解

普通、系の格子の形によって相転移のタイプは変化しない (原子同士の相互作用にフラストレーションやランダムネスがない場合)。だが古典ダイマー (2原子分子) 問題においては格子の形は強く影響する。系のエネルギー準位の構造が原因のようであるが、それがどれ程影響を与えるかについては知られていない。今回は主に三角格子に似た幾つかについて、無限系の統計力学的な厳密解を求めた。相転移は蜂の巣格子、四角格子と全く同じタイプのものが得られた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 佐藤幸一. リン脂質膜のリップル構造について. 物性研究 1997; 6: 262-5.
- 2) Mishima K, Satoh K, Suzuki K. Molecular order of lipid membranes modified with polysaccharide pullulan and a pullulan-derivative bearing a hydrophobic anchor. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 1997; 9: 9-15.

II. 学会発表

- 1) 加園 克己. Blume-Capel 模型のぬれ転移の相図. 日本物理学会秋の分科会. 神戸. 10月.
- 2) 加園 克己. かごめ格子上のダイマー問題の解. 第53回年会日本物理学会. 千葉. 3月.

III. 著書

- 1) 藤城 敏幸. 新編熱力学. 東京: 東京教学社; 1997.

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ギ酸を作用させたところ、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。最近、新たに溶媒としてプロピオン酸を用いて反応を行ったところ、プロピオン酸エステルが得られることが判明した。これらの結果をもとに基質や溶媒による反応性について、検討をおこなっている。

2) 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。現在、基質として 1-オクテンを用いて、より選択性の高い反応条件の検討を行っている。さらに 1-アルケンの他に環状アルケンや 2-アルケンなどを用いて同様の反応を検討した。

3) セリウム (IV) 塩やランタノイドトリフレートを用いる α , β -不飽和ケトンとアルコールとの反応: アルコール中 α , β -不飽和ケトンに硫酸セリウム (IV) 四水和物 (CS) を作用させると、シクロヘキサセノンの場合 1, 1, 3-トリアルコキシ誘導体が優先的に得られることが判った。現在は 1, 1, 3-トリアルコキシ誘導体の収率向上を検討している。アルコール中でシクロヘキサセノンに触媒としてランタノイドトリフレートを用いて作用させたところ、1, 1, 3-トリアルコキシ誘導体の収率向上につながった。

II. α -ヨードシクロアルカノンの光化学反応

一般に α -ヨードシクロアルカノンは、熱または、光にたいして極めて不安定で扱いにくい。幸い我々は、酢酸中で環状ケトンにヨウ素-硝酸セリウム (IV) アンモニウムを作用させることで、比較的容易に α -ヨードシクロアルカノンを得る方法を開発した。 α -ヨードシクロアルカノンは、その不安定さゆえに種々の化合物に変換でき、合成中間体として重要である。この α -ヨードケトンに基質として、ヘキササン中、400 W 高圧水銀燈下、窒素雰囲気中、光照

射したところ光脱ヨウ化水素反応が起こり、 α 、 β -不飽和ケトンが生成することが判った。この反応は、光というクリーンなエネルギー利用によるものであり、今後利用価値があると思われる。

III. スーパーオキシドイオンの反応性

スーパーオキシドイオンの反応例は比較的少ない。今後、多くの研究が期待されている分野である。当研究室では、その求核性を利用する電子欠乏性の系に対する反応、あるいはラジカル反応性を利用する不飽和系へのラジカル付加反応を中心に研究を行っている。非プロトン性溶媒中、クラウンエーテルの共存下、 KO_2 より発生したスーパーオキシドイオンとステロイド化合物の反応について現在検討をしている。

IV. グリシンを含む Stylostatin 1 アナログの合成、構造および生物活性

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pta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生物活性の評価を行っている。[Gly¹]-stylostatin 1 および [Gly²]-stylostatin 1 の合成は液相法で行った。CD スペクトルの結果より、溶液中でのこれらのアナログの構造は、stylostatin 1 に比べて規則的な構造が少ないことが示唆された。また、これらのアナログは基底膜浸潤阻害作用に対して有効な活性が認められた。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 西村勝之* (*姫路工大理), 内藤 晶*, 橋元親夫, 辻 暁*, 斉藤 肇*. 固体高分解能 NMR による Leu-enkephalin-水和塩の三次元構造の決定. 第 24 回生体分子科学討論会. 愛知. 7月.
- 2) Fukushima T* (*Rikkyo Univ), N. Simamura*, Saitoh Y*, Hashimoto C, Takahashi T, Horiuchi A*. Reaction of alkene with cerium (IV) sulfate in carboxylic acid. 36th IUPAC Congress. Geneva. August.
- 3) Saitoh T* (*Rikkyo Univ), Hashimoto C, Takahashi T, Sugiyama T (Kyoto Univ), Horiuchi A*. Reaction of α , β -unsaturated ketone with cerium (IV) salts in alcohol. 36th IUPAC Congress.

Geneva. August.

- 4) 福島智明* (*立教大), 松下正寿*, 斎藤嘉一*, 橋元親夫, 高橋知義, 堀内 昭*. 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 (2). 日本化学会第 73 秋季年会. 岩手. 9月.
- 5) 植木鉄也* (*立教大), 三上広誠*, 長島貴正*, 橋元親夫, 高橋知義, 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 (2). 日本化学会第 73 秋季年会. 岩手. 9月.
- 6) 斎藤嘉一* (*立教大), 舟山賢次*, 高橋知義, 橋元親夫, 杉山 卓 (京大化研), 堀内 昭*. セリウム (IV) 塩やランタノイドトリフレートを用いる α , β -不飽和ケトンとアルコールとの反応. 日本化学会第 73 秋季年会. 岩手. 9月.
- 7) 三上広誠* (*立教大), 植木鉄也*, 高橋知義, 橋元親夫, 杉山 卓 (京大化研), 堀内 昭*. 硫酸セリウム (IV) 存在下, 含水アセトン中での α , β -不飽和ケトンの反応. 日本化学会第 73 秋季年会. 岩手. 9月.
- 8) 紀 順俊* (立教大), 何 良友*, 高橋栄治*, 高橋知義, 堀内 昭*. 光脱ヨウ化水素反応による α , β -不飽和ケトンの合成. 日本化学会第 73 秋季年会. 岩手. 9月.
- 9) 西村勝之* (*姫路工大理), 内藤 晶*, 橋元親夫, 相田美砂子 (国立ガンセンター), 辻 暁*, 斉藤 肇*. REDOR による Leu-enkephalin 結晶多形の識別と立体構造構築法の開発. 第 36 回 NMR 討論会: NMR の方法論と応用の新展開. 東京. 10月.
- 10) 植木鉄也* (*立教大), 三上広誠*, 黒田智明*, 高橋知義, 杉山 卓 (京大化研), 堀内 昭*. セリウム (IV) 塩を用いるアルケンとケトンによる C-C 結合形成反応. 日本化学会第 74 春季年会. 京都. 3月.
- 11) 紀 順俊* (*立教大), 橋元親夫, 堀内 昭*. メタノール中における α -ヨードシクロアルカノンの光化学開裂反応. 日本化学会第 74 春季年会. 京都. 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. ムラサキツユクサ薬組織に出現するミオシン様タンパク質結合顆粒の動態
ムラサキツユクサの発達中の薬組織において、表

層が抗ミオシン蛍光抗体法によって標識される細胞内顆粒 (M 顆粒) が組織特異的に消長することが明らかになった。花粉母細胞では小型の M 顆粒が形成され、四分子期には大型の M 顆粒に発達する。減数分裂期中のタペータムでは M 顆粒はほとんど観察されない。四分子の分離後, M 顆粒は小孢子からも消失する。小孢子分裂期において, はじめてタペータムのほぼ全域に小型の M 顆粒が出現し, 開花 2 日前までに大型化した多数の M 顆粒が花粉粒周辺に局在する。しかし, 開花 1.5 日前以後, M 顆粒からの蛍光は弱まり, 1 日前には消失する。それとともに顆粒は崩壊し, 開花 0.5 日前にはほぼ消失する。一方, 花粉粒では開花 2 日前に小型の M 顆粒が再び出現し, その後大きさと数を増し, 0.5 日前には最大量に達する。NBD-ファラシジン法により開花 1.5 日前のタペータムの細胞質でアクチンが検出された。また, 花粉粒中に出現する M 顆粒の多くはデンブンを含むが, タペータム中の M 顆粒はデンブンを除く多糖類を含むことが PAS 反応およびヨウ素-デンブンを反応により明らかになった。

以上より, 本種のタペータムにおいて形成される M 顆粒は, 花粉粒に対する供給物質の一種であること, また, それらのタペータム内輸送にはアクチン-ミオシン運動系が関与する可能性が示唆された。

研究業績

II. 学会発表

- 1) 寺坂 治, 平塚理恵, 山田陽子* (*日本女子大). 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. 第 9 回日本植物形態学会. 東京. 9 月.
- 2) 平塚理恵, 太田 勲*, 今市涼子** (*玉川大学, **日本女子大). カニクサ前葉体の形態形成. 第 9 回日本植物形態学会. 東京. 9 月.
- 3) Hiratsuka K*, Hiratsuka R, Takase H*, Hotta Y* (*奈良先端大). Intracellular localization of meiosis specific gene products during microsporogenesis. 5th International Congress of Plant Molecular Biology. Singapore. Sep.
- 4) Mousavi A*, Hiratsuka R, Takase H*, Hiratsuka K*, Hotta Y* (*奈良先端大). Functional analysis of LIM14 gene induced during anther development in lily. 第 20 回分子生物学会. 京都. 12 月.
- 5) 高瀬尚文*, 平塚理恵, 北倉佐恵子*, 平塚和之*, 堀田康雄* (*奈良先端大). 花粉形成過程に発現する低分子 HSP 遺伝子の解析. 第 20 回分子生物学会. 京都. 12 月.

数 学

教授: 衣笠 泰生 代数学, 統計学
 助教授: 鈴木 皖之 代数学, 統計学

研究概要

代数学

多くの線形代数の教科書では, 初めに '行列' が次に '行列式' が述べられている。このような方法をとる理由は, 学生にとってこの順序の配列が最も理解しやすいからである。

しかしこの方法には一つの弱点がある。 $AB=E$ となる行列 B があるとき行列 A は可逆である, と定義したとする。すると $BA=E$ となることを示さねばならないが, この証明が面倒なのである。

この性質を少し一般化して単純な証明を与えよう。

R は必ずしも整域でない可換環とし, V を R 係数の n -項ベクトルのつくる R 加群, $M_n(R)$ を R 係数の全行列環とする。

A, E は $M_n(R)$ の行列で, E は単位行列, x, b は V のベクトルとする。

命題 行列 A に関する次の性質は同等である。

- 1) $f_A(x)=Ax$ で定義された R -準同形 $f_A: V \rightarrow V$ は全射である。
- 2) A は右逆元をもつ。
- 3) A は左逆元をもつ。

[証明の要点]

2) \Rightarrow 3): 仮定から, $AB=E$ となる行列 B が $M_n(R)$ の中にある。すると $f_B(x)=Bx$ で定義された R -準同形 $f_B: V \rightarrow V$ は全射である。

1) \Rightarrow 2) は正しいから, $BC=E$ となる行列 C が $M_n(R)$ の中にある。したがって

$$A=AE=A(BC)=(AB)C=EC=C$$

となり $BA=E$ が得られた。 \square

<看護学科>

基礎看護学

助教授：芳賀佐和子 基礎看護学
講師：佐藤富美子 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

助教授：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

本学科は教育研究領域が7つにわかれており、各教員はそれぞれの領域に所属している。

学生の教育はそれぞれの領域がそれぞれの領域の授業を担当して行っているが、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おこなっている。各領域は“看護学”でつながっており、領域間に無用の

壁を作ることなく、互いの領域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くことができればと考えている。

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、片麻痺患者の腋窩検温法の検討を行っている。

2. 入浴による身体負荷に関する研究

ターミナル期の患者を対象に、機械入浴による身体負荷および入浴の効果に関する検討を行なった。入浴後に血圧は低下傾向を示し、脈拍は大きな変動を示さなかった。この入浴方法はターミナル期の患者の援助方法として有効であることが示唆された。

3. 全身麻痺に硬膜外麻酔を併用した術後患者の踵足部の褥創形成に関する研究

麻酔をした術後患者16名中7名が踵足部に褥創を形成した。褥創予防に向けて非褥創発生群との間の関係を検討している。

4. 在宅療養者の自己決定とそれを支える訪問看護婦の認識と方略の研究

在宅療養者の訪問看護婦の対応に関する認識と、それを支える訪問看護婦の認識と方略を明らかにすることを目的に各20名を対象に参加観察と面接調査を実施した。結果として在宅療養は訪問看護婦に信頼をよせ自分たちの意思を表現しながら、訪問看護婦から必要とする情報を受け問題解決しようとしていることが明らかになった。また、訪問看護婦は療養者自身の意思決定が重要であると認識し、意思や希望をきく、動機づけをする、情報提供をするなど7つの方略を採っていた。

成人看護学

1. 臨地実習における教材化に関する研究

臨地実習における研究は多いが、教師の資質・指導方法や技術開発に関するものは少ない。臨地実習は、講義や演習で学んだ知識、技術を実践の場で統合・応用し学ぶ一形態であり、教材は患者ではなく、学生の経験を学習素材として教師が教材化していくことで、教師の力量が左右される。教師は学生の学習過程における様々な経験の質をとらえる能力が必要になる。そのため、臨地実習において教員が学生の経験をどの様に教材化しているかを明確にし、教授技術を開発することに取り組んでいる。

2. 高齢者の配偶者喪失における悲嘆と影響要因
この数年間続けてきた研究のまとめを行なった。悲嘆は予期悲嘆が十分に行なわれることで衝撃が和らぎ、両面感情の思慕と抗議は、思慕の感情の寂しさや孤独感が長期に続くことが判明し、うつ尺度(GDS)との関連で悲嘆と抑うつ感情との関連性が大きいことが明確になった。影響要因の告知や介護、健康状態など有意差がみられた。

3. 急性期リハビリテーション看護が及ぼす影響
持続的な鎮痛剤と薬患者の離脱過程への援助が、精神状態に及ぼす影響についての研究を行なっている。

老人看護学

1. 脳血管障害患者及び家族の退院時ケアに関する研究

脳血管障害患者の家族と医療関係者を対象に自宅退院受入れ状況と退院時ケアについて実態調査を行なった。医療関係者による退院時ケアが、家族の自宅退院受入れに重要な影響を与えてい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

睡眠・覚醒リズム障害の研究の基礎的実験として、日本よりロサンゼルスへ飛行した際の、24時間連続の血中メラトニンリズムを測定した。その結果現地と同調するのは5日間要したが、なかにはリズム同調のきわめて遅い例や、逆行性に同調する例もみられ、リズム同調の個人差が初めて実証された。また櫻井(地域看護学)と共同で、自宅に住む健康高齢者の睡眠覚醒リズムの調査を睡眠日誌と活動計を用いておこなった。結果、加齢とともにリズムの平均値が低下し、とくに80歳代では著名にみられた。また在宅女性高齢者でも同様な傾向がみられた。

2. 看護学生の専門職的社会化に関する研究

継続中の看護学を専攻する大学生の専門職的社会化に関して、それ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1~3期生卒業生を対象とした学生によるプログラム評価を分析中である。

小児看護学

1. 小児看護

斎藤は、点滴を受ける幼児の安楽への要因をさぐするために調査をし、7名(1~4歳)の観察・分析から、次の示唆を得た。看護婦の好ましい関わりは、子どもの気持ちを理解したことばをかける、過度でな

い抑制、刺入にかける時間が短いことであった。

濱中は、「病気をもって生活している子どもと家族の支援システムに関する研究」に着手した。入院経験のある慢性疾患の子どもと家族、21事例と面接調査し、事例を中心に受けている支援、支援ニーズを分析中である。

母性看護学

1. ふたごの母親の妊娠、育児のサポートに関する研究より妊娠中の入院加療の必要性、妊娠・育児の情報の少なさが示唆された。

2. 性成熟過程に対する基礎資料として女子大学生の基礎体温分析より、成熟年齢よりも経年齢が重要である結論を得た。引き続き性成熟過程に対する認識を女子大学生を中心に検討続行している。

3. 日本における看護教育技術の開発を看護教育技術の文献および40名の看護教育者のフォーカス討議から調査した。看護教育技術に工夫はあるが評価がなされていない、特に臨床における教育技術の開発が必要、などの問題が挙げられた。Johnsonの教育技法の構成要素に基づき、現状の看護教育技術を検討続行している。

地域看護学

1. 保健指導の構造と評価に関する研究(小玉)

都市部における高齢者の地域保健システムに関して、「保健医療福祉サービスの需要関係」と「サービスに関する情報のやりとり関係」などの地域調査を実施し、地域の特性に応じた保健婦のコーディネート機能の検討を行なっている。また、難聴高齢者の生活障害の実態を調査し、日常生活上のセルフケア支援について、芳賀佐和子(看護基礎学)他と共同研究を行なっている。

2. 地域看護学の教育方法に関する研究(共同)

これまでの地域看護実習指導のプロセスを検討し、実習環境としての整備条件を学習内容に関する条件、人的条件、物的条件の3つの視点でまとめて報告した。

3. 高齢者の睡眠に関する研究(櫻井)

在宅高齢者の睡眠覚醒リズムを明らかにすることを目的に、いままで男性高齢者を調査し、本年度は女性高齢者を対象に、佐々木(精神看護学)と共同研究している。睡眠日誌から得られた女性高齢者の睡眠覚醒パターンは週末効果を示し、社会的な要因の影響が認められた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 寺崎明美, 間瀬由記, 小原 泉. 老年期喉頭摘出者の代用音声獲得を困難にしている要因. 日看研会誌 1997; 20(5): 11-20.
- 2) 矢野恵子, 坂上明子, 深川ゆかり, 服部律子(京大医短). ふたごの母親の妊娠中から3歳頃までのサポートシステムに関する研究. 母性衛生 1998; 39(1): 120-8.

II. 総説

- 1) 櫻井美代子, 寺崎明美. ホームヘルパーと痴呆性老人およびその家族. 老年精医誌 1997; 8(8): 820-6.
- 2) 小玉敏江, ロンドンの地域保健活動: 地域差をみわたした地域看護活動. 看護教育 1997; 37(10): 848-53.

III. 学会発表

- 1) 大矢祐三子. ターミナルケアにおける入浴に関する研究. 日本老年看護学会第2会学術集会. 東京. 11月. (日本老年看護学会第2会学術集会抄録集 1997: 35)
- 2) 佐藤富美子. 訪問看護婦が認識する在宅療養者の自己決定の様相. 第23回日本保健医療社会学会. 東京. 5月.
- 3) 佐藤富美子, 乙坂佳代(横浜市港北医療センター訪問看護ステーション). 在宅療養者および家族の訪問看護婦の対応に関する意識調査—自己決定を支える訪問看護婦のかかわりに焦点をあてて. 第4回日本家族学会学術集会. 愛知. 9月.
- 4) 佐藤富美子. 在宅利用容赦および家族の自己決定を支える訪問看護婦の認識と方略. 第17回日本看護科学学会. 兵庫. 12月.
- 5) 寺崎明美, 山子輝子. 配偶者と死別した高齢者の悲嘆と遺族ケア. 第4回日本家族学会学術集会. 名古屋. 9月.
- 6) 寺崎明美, 間瀬由記. 高齢者の配偶者喪失による悲嘆を左右する要因. 第17回日本看護科学学会. 神戸. 12月. (日看科会誌 1997; 17(2): 246-7)
- 7) Terasaki A, Mase Y, Kohara I, Yamago T. Factors Influencing Grief due to Bereavement among Elderly Widowers. 1st Asia Pacific Congress of Psychooncology. Calcutta. Dec.
- 8) 櫻井美代子, 櫻井尚子, 田畑裕子, 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調査. 第20会プライマリ・ケア学会. 東京. 6月. [日本プライマリ・ケア学会誌 1997; 20(臨増): 118]
- 9) 斎藤禮子, 佐藤美子, 田畑瑠美子. 小児病棟の看護方式と看護ケアに関する研究. 第7回日本小児看護研究学会. 神奈川. 7月. (日小児看研会誌 1997; 110-1)

- 10) 斎藤禮子(シンポジウム). 看護からみた生育医療研究. 厚生省小児医療研究委託費. 第5回小児医療研究シンポジウム. 東京. 11月.
- 11) 坂上明子, 深川ゆかり. 女子大学生の性成熟傾向と性成熟に対する認識—1767周期及びその基礎体温測定結果の分析から—. 第17回日本看護科学学会. 神戸. 12月. 日看科会誌 1997; 17(3): 378-9.
- 12) 倉島幸子(新潟大学), 深川ゆかり, 真嶋朋子(千葉大博士課程), 中村久美子(杏林大学), 稲垣美智子(金沢大学). 学生の「看護の気づき」のプロセッサー—臨床実習体験の質的分析を通して—. 第17回日本看護科学学会. 神戸. 12月. (日看科会誌 1997; 17(3): 256-7).
- 13) Inagawa M (Kanazawa Univ), Masami T (Chiba Univ), Fukagawa Y, Nakamura K (Kyorin Univ). The trend and problems of Educational Skills in Japanese Nursing Education. ICN 21st Quadrennial Congress. Vancouver, Canada. June. [ICN 21st Quadrennial Congress 1997; Abstracts No 2: 56]
- 14) 小玉敏江, 長谷川美香, 芳賀佐和子. 中高年者の難聴の頻度およびセルフケア行動. 日本老年看護学会. 東京. 11月.
- 15) 長谷川美香, 小玉敏江, 芳賀佐和子. 難聴のある中高年者の存在割合とその健康感. 日本公衆衛生学会. 横浜. 10月.
- 16) 櫻井尚子, 佐々木三男. 首都圏在宅健常高齢者の睡眠・覚醒パターンの調査—光照射と覚醒の関連について—. 日本睡眠学会第22回学術集会. 東京.

IV. 著 書

- 1) 寺崎明美. 抗生物質. 寺崎明美, 田中照二監修. 臨床看護薬剤ハンドブック. 東京: 薬業時報社; 1997. p. 277-2671.
- 2) 土屋陽子. 代謝性医薬品. 寺崎明美, 田中照二監修. 臨床看護薬剤ハンドブック. 東京: 薬業時報社; 1997. p. 277-2671.
- 3) 小原泉. 輸液剤・眼科・耳鼻咽喉科・歯科口腔薬品. 寺崎明美, 田中照二監修. 臨床看護薬剤ハンドブック. 東京: 薬業時報社; 1997. p. 277-2671.
- 4) 山子輝子. 循環器官用薬. 寺崎明美, 田中照二監修. 臨床看護薬剤ハンドブック. 東京: 薬業時報社; 1997. p. 277-2671.
- 5) 櫻井美代子. 服薬指導, 各論. 寺崎明美, 田中照二監修. 臨床看護薬剤ハンドブック. 東京: 薬業時報社; 1997. p. 199-21.
- 6) 濱中喜代. 抗菌剤, 呼吸器疾患薬剤, 予防接種薬剤等. 寺崎明美, 田中照二監修. 臨床看護薬剤ハンドブック. 東京: 薬業時報社; 1997. p. 277-2671.
- 7) 小玉敏江. 地域保健医療福祉計画, 心身障害児通所

訓練施設「あゆみ学園」の活動，眞船拓子・杉本正子編，
ナースのための地域看護概論，東京：廣川書店；1997.
p. 14-26, 235-8.

8) 櫻井尚子. 母子保健指導，産業保健指導根学校保健
指導. 星 旦二編. 保健必須科目エッセンス. 大阪：メ
ディカ出版；1998. p. 62-105, 145-83.

V. その他

- 1) 櫻井美代子. 脳血管疾患患者の自宅退院受入れに影
響を及ぼす家族要因. 千代田生命健康開発時事業団第
43回(平成8年)社会厚生事業助成報告書1997；46-7.
- 2) 櫻井美代子. 老人看護学に学ぶ老年観の確立. 臨床
老年看護1998；5(2)：8-13.
- 3) 斎藤禮子, 後藤美枝子(国立療養所新潟病院), 伊藤
良子(国立仙台病院), 山根幸子(国立岡山病院), 江口
八千代(国立がんセンター), 滝沢恵子(国立大蔵病院).
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依託費研究報告集. 1997. p. 77-
84.
- 4) 斎藤禮子. 退院の基準と退院指導計画のポイント.
小児看護1997；20(11)：1501-6.
- 5) 斎藤禮子. 白血病患児の看護. クリニカルスタディ
1997；18(14)：19-33.
- 6) 小玉敏江. サービス提供側からみた在宅支援サービ
スの構造, 高齢者福祉ニーズの多様化とその充足状況
をめぐる問題, 高齢者保健医療福祉の供給体制と住民
ニーズ. 北川隆吉編. 現代日本の社会変動と地域社会の
変容・再編. (平成9年度科学研究補助金(基盤研究A)
中間報告)1998；3：148-50, 151-5, 229-31.

そ の 他

医学研究審査の年間報告

医学研究審査委員長 高 津 光 洋

本学ではヒトを対象とする医学研究に伴う倫理的、社会的問題点をチェックし、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。

'97年度の申請件数は105件('96年度182件)、うち不承認となった申請件数は0件であった。

'97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II・III相試験	63				63	63
	第I・IV相試験	7				7	7
医療用具治験		3				3	3
新しい診療手技		7				7	7
移植・人工臓器		1				1	1
人為的受精操作							
その他の臨床研究		18				18	18
遺伝子操作							
RI基礎研究							
病原微生物							
人細胞融合		1				1	1
人癌細胞							
発癌研究							
その他		5				5	5
合計		105	0	0	0	105	105

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89人、学外共同研究で55人の教授が補助を受けている。

平成9年度（'97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	
59 (1984)	2	435	2	60	4	495	
60 (1985)	4	709	3	90	7	799	
61 (1986)	5	760	2	60	7	820	
62 (1987)	4	680	1	30	5	710	
63 (1988)	5	710	2	60	7	770	
平成元 (1989)	3	410	5	250	8	660	
2 (1990)	5	590	5	230	10	820	
3 (1991)	5	570	4	200	9	770	
4 (1992)	6	700	1	50	7	750	
5 (1993)	7	700	3	150	10	850	
6 (1994)	6	700	2	100	8	800	
7 (1995)	4	580	3	150	7	730	
8 (1996)	7	960	3	150	10	1,110	
9 (1997)	7	830	1	50	8	880	
計	89	12,419	55	2,100	144	14,519	

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 5 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	50 万円	清水・北原 川村 各教授
病理学第 2	藍沢茂雄教授 他 7 名	泌尿器系腫瘍の遺伝子解析	180 万円	牛込・大石 両教授
微生物学第 2	益田昭吾教授 他 11 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	50 万円	青木・黒澤 森山 各教授
法医学	高津光洋教授 他 4 名	髄液中のエイコサノイド類の役割について—質量分析法による髄液中のエイコサノイド類測定とその意義—	270 万円	山下・大友 両教授
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	50 万円	川上・望月 両教授
産婦人科学	田中忠夫教授 他 8 名	細胞機能の制御とユビキチン	180 万円	田中(照)・ 大川 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 9 名	遺伝病の遺伝子治療に関する研究—特に中枢神経障害に関して—	50 万円	新村・前川 両教授

は継続申請を示す。

学外共同研究費補助

所 属	研究代表者	研 究 題 目	補助額
生理学第 2	栗原 敏教授	筋収縮時の細胞内タンパク質動態に関する生理学的研究	50 万円

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
共同研究者：環境保健医学講座 清水 英祐
眼科学講座 北原 健二
薬理学講座第 1 川村 将弘

タンパク質をはじめとする生体の基本構成要素は、生体組織ごとに特徴的な構築に組み立てられている。この構造構築の意義を生体機能分子と水との相互作用の観点から核磁気共鳴法を使って抽出することを目的とした。

昨年度と同様に、角膜と骨格筋を試料として用いた。この両組織は同等程度の間隔で列ぶ液晶様のタンパクフィラメント格子からなる。このよく似た両組織が、格子内の水プロトン性状については好対照をなした。角膜は組織の膨潤や圧縮による含水量変

化に関わらず安定した水構造を示したが、骨格筋では収縮活性を失った硬直筋では水が強く構造化されているのに、収縮準備状態にあるとも言える弛緩筋では構造による束縛が比較的弱かった。角膜は強靭な透光性隔壁としての静的機能を担うから、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。骨格筋は収縮という動的機能を実現するためには筋フィラメント間の水分子にも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液晶様格子配列を維持する必要もある。

そこで次の仮説を立てた。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、細胞内の水構造を調節しており、構造化した水の特徴を積極的に利用している。疎水性相互作用がこれらの組織のフィラメント間隔を十分に越える距離に及び得るとい最近の測定の結果や腫瘍組織と正常組織の水性状の相違が本仮説を支持する。生体組織が細胞内水構造を制御するメカニズムを生理機能との相

関から検討する必要がある。

*

研究課題：泌尿器系腫瘍の遺伝子解析

研究代表者：病理学講座第2	藍沢 茂雄
共同研究者：病理学講座第2	菊地 泰
病理学講座第2	鷹橋 浩幸
泌尿器科学講座	大石 幸彦
泌尿器科学講座	大西 哲郎
泌尿器科学講座	浅野 晃司
病理学講座第1	牛込新一郎
病理学講座第1	二村 聡

本年度は特に腎細胞癌と前立腺癌を対象とする研究を行った。泌尿器科において外科的に切除された腎細胞癌の癌部と非癌部を冷凍保存し、それぞれよりDNAを抽出して癌抑制遺伝子群の遺伝子解析を行った。今回はTGF β シグナル伝達系に着目しtype II receptorのexon 3に存在するpoly A領域の数の変異、hot spotであるexon 7のPCR-SSCP法による異常の検索、DPC4の全exonのPCR-SSCP法による検索、DPC4の存在する18q21領域のLOH検索を行った。30例あまりの検索でTGF β type II receptorの異常は見られなかったが、LOH検索ではinformative case 27例中LOH 7例、RER 2例とやや高い頻度の異常を認めた。

SSCPでは5本のshift bandを見つけ、1例はexon 11のAla514Thrで、他はAla220, Thr524のsilent, 5'-uncodingおよびintron 1の異常であった。前立腺癌症例を用いて、p53遺伝子と強いhomologyを有するp73遺伝子の解析を行った。100余例の前立腺癌の癌部および非癌部より別途DNA抽出を行い、SSCP法にて突然変異解析を行った。さらにp73遺伝子内のpolymorphic markerを用いた当該遺伝子領域のLOH解析、RT-PCR法によるtranscription解析を行った。突然変異解析では、異常は認められなかった。2/38例、5.6%にLOHを認めた。transcription解析では、癌組織ではさまざまなレベルのp73遺伝子発現が観察された。以上より前立腺癌の発生及び進展に関して、p73遺伝子は遺伝子発現のレベルで関与している可能性が示唆された。(Cancer Res 1998; 58: 2076-7)

*

研究課題：易感染性あるいは易感染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
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

昨年度に引き続き研究を続け以下の結果を得た。

マウスのエールリッヒ腹水癌細胞とともに皮下接種された黄色ブドウ球菌が示す活発な増殖性に関して、本年度においては白血球以外の細胞成分として繊維芽細胞を想定し、Balb/3T3細胞に取り込まれた黄色ブドウ球菌の消長を調べた。その結果黄色ブドウ球菌が増殖する場合としない場合とが存在することが分かった。

易感染性部位の代表的なものに創傷があるが、創傷部位におけるファイブロネクチンに対する親和性は細菌感染の発端の出来事として重要である。黄色ブドウ球菌を用いてファイブロネクチン結合タンパクを保有する黄色ブドウ球菌の繊維芽細胞に対する吸着性を検討した。黄色ブドウ球菌の各株の間における繊維芽細胞に対する吸着性の差は腎内増殖性と必ずしも相関しなかった。

マクロファージの易感染性における役割については従来報告が少ないが黄色ブドウ球菌はコアグラゼ陰性ブドウ球菌に比較してファイブロネクチンによる食作用昂進を引き起こすことが分かった。病原性が高いとされる黄色ブドウ球菌の方が効率よく食菌されることはその後の殺菌率などとあわせて検討しないとその意味付けは困難である。

諸種の心臓手術を受ける患者は種々の理由から感染症に対する抵抗力が低い可能性があるため、手術待機中の患者の末梢血を用いて食菌プラーク法によって白血球食菌能力を検討したが、現在までのところ健常者との間に大きな差が認められなかった。今後さらに症例を増やして検討を重ねる予定である。

リドカインは局所麻酔のほか不整脈治療にも用いられるが細菌に対する殺菌力を有することが知られている。黄色ブドウ球菌においては37度よりも42度の方が殺菌力が高く発現することがわかった。

*

研究課題：髄液中のエイコサノイド類の役割について一質量分析法による髄液中のエイコサ

近年、同位体希釈法と GC/MS/SIM 法によるエイコサノイドの一斉分析法が開発されている。この研究では、髄液をはじめとする生体試料についてプロスタグランジン (PG) の一斉分析を行い、髄液や血清における PG の役割について検討した。

1. 髄液中の PG 分析

おもに Mumps meningitis やその他の感染による脳性炎症を起こした患者の髄液中の変動を測定したところ、TXB₂・PGF_{2α}・9α, 11β-PGF₂・8-epi-PGF_{2α}・PGE₂ は神経系の炎症状態からの回復に伴い低下し、6-keto PGF_{1α}・PGD₂・PGE₁ は変化しなかった。TXB₂/6-keto PGF_{1α} の比を取ると、全例 (n=15) において低下する傾向を示し、微小血流領域での血圧調節と類似の、PG の関与する脳圧調節機構の存在の可能性を示唆した。また、PGD₂ は顕著な変化を示さなかったが、その一次代謝物である 9α, 11β-PGF₂ が変化したことから、神経系のウィルス感染による PGD₂ の産生を伴う肥満細胞の活性化が起きたことが示唆された。

2. 脳性マラリア患者の血中 PG

脳性マラリア患者 (全 50 例及び 1 重症例) の発症時血清では、一般的に PGE₂・PGE₁・PGF_{2α}・TXB₂ の 4 種類が検出され、PGE₂・PGE₁ はコンスタントに分布し、かつ顕著であった。TXB₂ はどれも通常より少なく検出され、採血による障害が顕著でなかったため、血小板に問題があることが示唆される。重症例の試料では、特に PG の構成・濃度に変化は見られなかったが、PGE₂・PGE₁ が他の 50 試料に比べ高値であった。

3. 法医剖検試料中の PG 分析

原因不明の突然死例で、剖検時採取した血清試料について PG の一斉分析を行った。その結果、一部の乳幼児突然死例で、死因が明らかである剖検例に比べ、9α, 11β-PGF₂ が高値であり、抗体検査などの結果から、アレルギーの関与が示唆された。

*

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。

昨年度は超音波の血栓溶解増強効果を *in vitro* で証明した。以前より超音波の効果は、頭蓋骨において著名に減少することが知られている。しかしヒト頭蓋骨での超音波透過率を詳細に測定したデータは報告がない。今年度は剖検中に得られたヒト頭蓋骨標本を使用して、頭蓋骨における超音波の透過率について測定しその周波数特性を検討した。

その結果周波数 208 KHz, 549 KHz, 1.03 MHz, 2.27 MHz でヒト頭蓋骨 208 KHz は他の周波数の超音波に比して有意に透過率が高く、骨の厚さには関係がなかった。つまり低周波数の超音波は頭蓋骨での減衰が少なく、経頭蓋骨照射に有利な特性があると考えられた。

これまでに我々は、低周波数の超音波は頭蓋骨透過性が高く、また血栓溶解増強効果のあることを *in vitro* で確認した。今後動物モデルを作成し、*in vivo* での本効果の検討を加

*

研究課題：細胞機能の制御とユビキチン

研究代表者：産婦人科学講座 田中 忠夫

共同研究者：産婦人科学 松本 和紀

許山 浩司

大浦 訓章

第 3 病院内科学講座 田中 照二

里井 重仁

河合 文平

生化学講座第 1 大川 清

高田 耕司

ユビキチン系は細胞内蛋白質を選択的に分解する機構である間蛋白質は合成やリン酸化以外にユビキチン系も加わった分解調節を受けており、これが種々の生体内現象 (細胞増殖、遺伝子発現、シグナル伝達、免疫、細胞死、ストレス応答、など) に係わることが明らかになってきた。本研究では、生化学講座第 1 で開発された世界でも唯一の測定系を用いて、細胞・組織中の遊離型ユビキチンとマルチユビキチン鎖を定量し、さらに免疫組織化学や遺伝子解析を行う。本共同研究によって、未知の生理現象や病態におけるユビキチン系の関与を解明し、臨床

応用への可能性を探ることを目的とする。

各講座を行う研究テーマは以下の如くである；産婦人科学講座では、臨床検体を用い主に生殖生理に関する分野，すなわち、卵胞および黄体の発育・退行変化，精子の運動性，並びに胎盤絨毛の発育・退行変化について検討している。

第3病院内科学講座では、ラットを用いた実験系によるアルコール性肝障害，および肝癌の発症について検討している。

生化学講座第1では、主に培養細胞を用いて薬剤耐性癌細胞のアポトーシス機構，白血病細胞の悪性化について検討している。

共同研究の1年目であり、現在はまだ分析材料を蒐集している段階であるが、産婦人科学講座の予備的研究結果では、成熟卵胞と未成熟卵胞において卵胞液中の遊離型ユビキチンとマルチユビキチンの量に有意の差が認められ、その成熟機構にユビキチン系が深く関与している可能性が示唆されている。

*

研究課題：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

研究代表者：DNA 医学研究所 衛藤 義勝

共同研究者：DNA 医学研究所 吉村 邦彦

小児科学講座

大橋 十也

前川 喜平

松島 宏

井田 博幸

岩沢 京子

内科学講座第3

田嶋 尚子

佐々木 敬

根本 昌美

皮膚科学講座

新村 真人

本田まりこ

澤田 俊一

近年の遺伝子工学の進歩により原因不明の遺伝病の原因遺伝子が次々に単離されているが、それが実際ヒト遺伝病の治療法の開発に役立ったものは少ない。多くの遺伝病では診断は分子レベルで可能となったものの、現在でもなお治療法もなく悲惨な転帰をとる。一方、単離された遺伝子を用いて治療に役立てようとする試み，すなわち遺伝子治療の開発も行われている。しかしながら現時点では臨床応用に耐えうる満足すべき遺伝子治療は非常に数少ない。とくに中枢神経系への遺伝子治療に関しては脳血管関門はあることなどにより臨床応用への道は遠い。今回中枢神経障害へのアプローチを含む遺伝病への遺伝子治療の基礎実験を疾患モデルマウスを用

いておこなった。対象疾患としては我々が以前より遺伝子治療の検討を加えているムコ多糖症 VII 型 (Sly 病) を選んだ。内科3のグループは遺伝病ではないがインスリン依存型糖尿病の遺伝子治療開発というテーマでも研究を行った。遺伝子治療開発の基礎実験においては臨床的な技術，知識もさることながら生化学，分子生物学，ウイルス学，病理学など多岐にわたる技術，知識を必要とする。そこで学内でこれらのことを行うために神経系の実験に関しては小児科と，皮膚病変の評価に関しては皮膚科と，分子生物学的評価に関しては内科3と，また神経系以外の病理学的評価についてはDNA 医学研究所/分子細胞生物部門と共同研究を行った。遺伝子治療研究は米国を中心とした一時期の華やかな臨床応用の時代をへて現在は基礎技術を見直す時代となっている。今回の共同研究の結果をふまえて，学内でも各科において遺伝子治療の研究が発展することを期待する。

あ と が き

編集委員 小 森 亮

東京慈恵会医科大学教育・研究年報、1997年版(第17号)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、校正などご尽力いただいた皆様に心からお礼を申し上げます。

本年報は本学の教育・研究体制の拡充強化に役立てることを意図して、同時に広く慈恵の教育・研究の現況を知っていただくことを目的として大学創立百周年を機会に(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、教育に関する報告は、教学委員会から発行されている「カリキュラムニュース」に載せられている関係か、本誌には殆ど記載されておらず、もっぱら研究業績が発表されています。この点について表題と内容のあり方を検討しなくてはいけないかもしれません。

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ほど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ろうと思われま

す。
大学自己点検・評価委員会の方で、大学の教育・研究の動きを点検・評価する際の重要な資料として、本号から特に利用されることになりました。

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課西沢 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10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

索 引

A			ACE 遺伝子多型性	[内 4]	93
			ACE 阻害薬	[内 2]	81
アデノウイルス	[外 2]	124	ACTH 刺激試験	[皮]	112
アヘン	[環 保 医]	62	ACV 耐性株	[皮]	110
アクチグラフィマー	[内 3]	87	A 型胃炎	[病 理]	50
アクチン	[D N A]	201	A 型肝炎ウイルス	[柏 内]	178
	[医 国 領]	230	AIS	[法 医]	65
アメリカンフットボール	[健 医]	224	Alport 症候群	[病 理]	49
アミノ酸配列分析	[D N A]	201	Angelman 症候群	[小 児]	105
アンチセンス DNA	[解 1]	29	angiogenesis	[脳 外]	137
アンチセンス化合物	[解 1]	29	apoptosis	[微 2]	59
アンチザイム	[生 化 2]	41		[生 化 1]	38
アンチザイムインヒビター	[生 化 2]	41	ASP	[健 医]	221
アネロビック	[健 医]	224	ATP	[薬 1]	43
アンジオテンシン変換酵素	[内 2]	81	ATPase	[生 1]	35
	[薬 治]	213	adventitial reticular cell	[解 1]	29
アフィディコリン	[熱 医]	68	AZ	[生 化 2]	41
アポ蛋白	[内 4]	93			
アポトーシス	[内 4]	93	B		
	[眼]	158	バックリング手術	[眼]	159
	[耳 鼻]	162	バンコマイシン	[内 2]	82
	[D N A]	198	ベッドレスト	[宇 宙]	219
	[神 研]	206	ベクロニウム	[麻 酔]	166
アラキドンサンカスケード	[柏 救]	185	ビタミン C	[柏 救]	186
アレルギー炎症反応	[小 児]	106	ビタミン D	[整 形]	131
アロメトリ式	[薬 2]	46	ビタミン D 受容体	[内 2]	81
アルブミン	[柏 救]	185	ビトロネクチン	[微 2]	59
アルゴンプラズマコアギュレイター (APC)	[内 視]	175	弁輪拡大術	[心 外]	146
アルコール性肝炎	[内 2]	77	尾部懸垂	[宇 宙]	219
アルコール性肝障害	[内 2]	77	微小重力	[宇 宙]	219
アシクロビル	[皮]	110	膀胱癌	[病 理]	49
アストロサイト	[解 1]	29		[病院病理]	193
	[環 保 医]	61	母指形成不全	[形 成]	141
アトピー性皮膚炎	[微 2]	59	母体血中胎児細胞	[産 婦]	149
	[皮]	111	分化誘導	[内 2]	82
アトピー性皮膚炎を考える会	[皮]	111	分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比	[柏 内]	179
			分光感度	[眼]	157
亜脱臼性股関節症	[整 形]	132	分光透過特性	[眼]	158
赤遺伝子	[眼]	158	分子遺伝学	[内 3]	86
悪性黒色腫	[眼]	158	分子系統樹	[柏 内]	178
悪性繊維性組織球腫	[病 理]	49	分子シャペロン	[心 外]	145
悪性腫瘍	[微 1]	55	病原性	[微 2]	59
	[内 3]	86			
	[小 児]	106	bacterial translocation	[柏 救]	185
新しいアルゴリズム	[眼]	157	BALB/3T3 細胞	[微 2]	59
圧電素子	[薬 2]	46	BCN-1 転写因子	[内 4]	93
圧-容積曲線	[心 外]	146	benzalkonium chloride	[法 医]	66
			B 型慢性肝炎	[内 2]	76
ABPM	[熱 医]	71	bispecific monoclonal antibody	[外 1]	120
	[柏 内]	179	Vitamin B12	[精 神]	101
ACE 遺伝子多型	[内 4]	92	Bochdalek ヘルニア	[外 1]	120

body composition [柏 内] 179
 Body Mass Index [法 医] 65
 B細胞 [体 力] 218

C

カルボキシシルエステラーゼ [環 保 医] 61
 チミジンキナーゼ欠損株 [皮 膚] 111
 チロシン水酸化酵素 [神 研] 206
 チトクローム P450 [環 保 医] 61

痴呆疾患センター [精 神] 102
 地域保健 [環 保 医] 62
 知覚障害 [内 4] 93
 治験 [薬 治] 213
 腔式準広汎性子宮全摘術 [産 婦] 150
 腸間膜脂肪 [法 医] 65
 腸管出血性大腸菌 [小 児] 106
 長距離選手 [健 医] 224
 超音波併用血栓溶解療法 [ME] 208
 超音波法 [熱 医] 71
 超音波遺伝子導入法 [ME] 208
 超音波カラードプラー法 [内 視] 174
 超音波血栓形成予防 [ME] 208
 超音波吸収材料埋込み温熱療法 [ME] 208
 超音波内視鏡 [内 視] 174
 超音波制御 DDS [ME] 208
 超音波体内脂肪分解 [ME] 208
 超音波溶血現象 [ME] 208
 中耳粘膜 [耳 鼻] 162
 中耳真珠腫 [耳 鼻] 162
 中肝静脈損傷 [外 1] 119
 中枢性異常眼球運動 [眼] 158
 中枢神経系 [薬 1] 44
 中枢神経機能 [内 4] 93

C3d 結合性免疫複合体 [内 2] 76
 c-fos 遺伝子 [整 形] 130
 c-Met [三病内1] 97
 Ca²⁺ 感受性蛍光色素 [生 2] 36
 Ca²⁺ トランジェント [生 2] 35
 Cadiofacial syndrome [小 児] 105
 CAM5.2 [病 理] 49
 CAPD [内 2] 81
 capture-recapture 法 [環 保 医] 62
 carbohydrate antigen 19-9 [内 4] 93
 Ca 代謝 [内 2] 81
 catalyzed signal amplification [病 理] 49
 CD5 陽性 B細胞 [内 2] 76
 CD-スペクトル [医 国 領] 229
 CD23 [熱 医] 68
 CD34 陽性細胞選択移植 [小 児] 106
 CDDP 耐性関連遺伝子 [生 化 1] 38
 CDR グラフト法 [微 1] 55
 C型肝炎ウイルス [柏 内] 178
 C型慢性肝炎 [三病内1] 97
 cGMP [外 1] 120

CHL細胞 [環 保 医] 61
 CISS法 [放 射] 114
 CM-PEIT [三病内1] 98
 CNQX [薬 2] 47
 compromised host [柏 内] 178
 computer network system [医 情] 24
 contact immunotherapy [皮 膚] 111
 CPP32 [生 化 1] 38
 CT [放 射] 114
 CT 写真 [解 1] 28
 Cysplatin [三病内1] 98

D

ダイマー [医 国 領] 228
 ダイオードレーザー [健 医] 224
 デキストラン [柏 救] 185

大腸癌 [病 理] 50
 大腸絨毛腺腫 [病 理] 50
 大腸 MALT リンパ腫 [三病内1] 98
 大腸ポリペクトミー [内 視] 175
 大動脈弁 [心 外] 146
 大動脈弓部石灰化 [柏 内] 179
 大脳 [解 2] 31
 大脳皮質 [神 研] 206
 大脳皮質低形成 [神 研] 206
 大脳基底核 [神 研] 206
 大腿骨髓腔 [解 1] 28
 大豆タンパク [柏 内] 179
 断面解剖 [実 動] 214
 電位依存性イオンチャンネル [薬 2] 47
 電頭酵素組織化学法 [解 1] 29
 電気生理学 [精 神] 102
 動物細胞発現系 [生 化 2] 41
 同調増殖 [熱 医] 68
 動眼神経核群 [眼] 158
 動脈硬化 [熱 医] 71
 [柏 内] 179
 [健 医] 221
 [D N A] 201
 [内 2] 81
 [形 成] 141
 [眼] 157
 [耳 鼻] 162

D-ベニシラミン [皮 膚] 111
 dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) [皮 膚] 111
 Dermatofibrosarcoma protuberans [病 理] 49
 Dextran sulphate [D N A] 201
 D型アミノ酸 [D N A] 201
 diffuse alpha [精 神] 102
 diffuse brain injury [脳 外] 137
 Diffuse mesangial hypercellularity [病 理] 48
 DMARDs 療法 [整 形] 132
 DNA アダクト [外 2] 125

DNA 分析	[法 医]	66
DNA 合成	[熱 医]	68
DNA ploidy	[病 理]	49
DNA ポリメラーゼ	[熱 医]	68
DNA 損傷	[環 保 医]	62
DTA 分化	[病院病理]	192

E

エアロビック	[健 医]	224
エンドサイトーシス	[生 化 1]	39
エンドトキシン吸着フィルター	[柏 救]	186
エネルギー依存的な蛋白分解	[生 化 2]	41
エノラーゼ	[法 医]	65
エラスターゼ	[柏 救]	185
エラスターゼインヒビター	[柏 救]	186
エスケープ変異	[微 1]	56
エタノール	[環 保 医]	62

疫学	[環 保 医]	62
	[内 3]	86
疫学方法論	[環 保 医]	62
液化天然ガス	[法 医]	65
嚥下障害	[リハ]	171
塩酸アマンタジン	[内 2]	82
塩酸ランベリゾン	[歯]	187
炎症性腸疾患	[柏 内]	178
炎症性サイトカイン	[柏 救]	185
<i>E. coli</i>	[微 2]	60
EB ウイルス感染症	[小 児]	106
ECP	[耳 鼻]	163
EGF	[耳 鼻]	162
EGF-receptor	[耳 鼻]	162
Ehrlich 腹水癌細胞	[微 2]	59
EMD5703	[生 2]	36
empiric therapy	[柏 内]	178
endoscopic surgery	[青 外]	128
endoscopy 法	[柏 救]	185
endotoxin	[柏 救]	185
Entamoeba	[熱 医]	68
Epstein 症候群	[病 理]	49
european ferret	[解 2]	32
Ewing 肉腫	[病 理]	49

F

ファージ抗体	[微 2]	60
フィブリン局注	[柏 救]	186
フィブロネクチン	[微 2]	59
フィードバック調節	[生 化 2]	41
フリッカーフォトメトリー	[眼]	157
ふちどりブランク	[微 2]	59
不死化肝細胞	[外 2]	124
副腎皮質	[薬 1]	43
副甲状腺ホルモン	[内 2]	81
副甲状腺ホルモン関連蛋白	[病 理]	49

副甲状腺機能亢進症	[内 2]	81
副甲状腺腺腫	[放]	116
副根管	[解 2]	31
腹腔動脈	[解 1]	29
腹腔鏡下リンパ節郭清	[産 婦]	150
腹膜機能検査法	[柏 内]	178
複雑心奇形	[心 外]	144
fibroblast	[生 2]	36
fibronectin	[外 1]	120
fibronectin-binding protein	[微 2]	60
filtration flow	[解 1]	29
FITC 標識ゼラチン	[解 2]	31
Floating Radioluminography	[R I]	216
fluo-3	[生 2]	36
fosfomycin	[柏 内]	178
functional magnetic resonance imaging	[眼]	158

G

λ-カラジーン	[体 力]	217
ガス交換能	[耳 鼻]	162
ゴーシェ病	[小 児]	106
グラム陰性桿菌	[熱 医]	72
グリア細胞	[眼]	159
グルタチオン	[生 化 1]	38
概日リズム障害	[精 神]	101
外傷後ストレス障害	[精 神]	101
外傷・障害	[健 医]	224
顎下腺	[生 化 2]	42
顎関節症	[歯]	187
顎関節痛	[歯]	187
顎運動時痛	[歯]	187
癌病理	[外 2]	124
癌遺伝子	[外 2]	124
顔面裂	[形 成]	141
眼内レンズ	[眼]	158
癌生化学	[外 2]	124
癌性狭窄解除術	[内 視]	175
癌胎児性ムチン	[病 理]	50
癌薬剤感受性試験法	[解 2]	31
画像解析	[整 形]	132
外科的矯正治療	[歯]	188
減感作療法	[耳 鼻]	163
原発性肝癌	[外 2]	124
原発性肝細胞癌	[三病内 1]	98
偽閉経療法	[産 婦]	150
極低出生体重児	[小 児]	105
群発頭痛患者	[内 2]	77
逆流性食道炎	[外 2]	124
	[柏 内]	178
逆転写酵素 (RT)	[微 1]	56
凝固線溶系	[柏 内]	179
G-CSF プライミング療法	[柏 内]	179
G-CSF 産生腫瘍	[病 理]	50

イソプロテレノール	[生 2]	36	IVR	[放]	115
J					
胃分化型癌	[内 2]	76	時間・周波数解析	[整形]	132
遺伝毒性	[環 保 医]	62	耳管開放症	[耳 鼻]	162
遺伝学的解析	[小 児]	105	実験動物	[実 動]	214
遺伝子	[熱 医]	68	自己愛性人格障害	[精 神]	101
遺伝子治療	[外 2]	124	自己血輸血	[産 婦]	149
	[小 児]	106	自己抗体	[産 婦]	148
	[外 2]	124	自己免疫性肝炎	[病 理]	50
	[整形]	131		[内 2]	76
	[微 1]	56	自己有茎骨格筋	[心 外]	145
遺伝子多型	[内 2]	81	腎	[生 化 2]	41
	[薬 治]	213	腎炎惹起抗原	[病 理]	49
遺伝相談	[皮]	110	腎不全	[熱 医]	72
遺伝素因	[熱 医]	68	腎癌	[病 理]	49
胃癌	[病 理]	50	腎癌遺伝子	[病院病理]	192
	[青 外]	128	尋常性疣贅	[病 理]	50
胃発癌	[外 2]	124	人工弁置換	[皮]	111
異状死体	[法 医]	67	人工肝	[心 外]	146
異型子宮内膜症	[病 理]	49	人工的タンニング	[内 2]	77
一期の乳房再建術	[外 2]	125	人種差	[皮]	111
移行上皮癌	[病 理]	49	腎臓病スクリーニング	[眼]	158
胃粘膜下血管	[三病内 1]	98	自律神経	[小 児]	106
医療電磁環境	[ME]	209	自律神経機能	[内 2]	82
医療情報処理	[環 保 医]	62	自律神経障害	[精 神]	101
移植腎	[病 理]	48	自殺遺伝子	[放]	116
一酸化窒素	[内 4]	92	耳石機能	[外 2]	124
一側反回神経麻痺	[耳 鼻]	163	持続的血液濾過透析	[耳 鼻]	162
伊東細胞	[内 2]	77	上皮の増殖と分化	[解 2]	30
医薬品情報	[医 情]	24	上皮増殖因子	[生 化 2]	42
¹²³ I-MIBG シンチグラフィ	[放]	116	乗車用ヘルメット	[法 医]	65
ICE like protease	[耳 鼻]	163	上矢状静脈洞血栓症	[法 医]	67
ICG enhanced Diode Laser Therapy	[内 視]	175	樹状細胞	[内 2]	77
IFN 療法	[三病内 1]	97		[D N A]	199
IgA 腎症	[病 理]	48	縦隔嚢腫	[D N A]	205
	[内 2]	81	絨毛	[外 1]	120
IgE	[熱 医]	68	絨毛形成	[解 2]	30
IgE 受容体	[熱 医]	68	準超薄連続切片再構築法	[解 1]	29
IgE 抗体	[皮]	111	十二指腸潰瘍	[精 神]	101
IL-1 α	[耳 鼻]	162	循環動態	[宇 宙]	219
IL-1 β	[外 1]	119	循環補助	[心 外]	145
IL4	[皮]	111	循環機能評価	[リハ]	171
IL-6	[外 1]	119	重心動揺	[生 2]	36
	[柏 内]	178	重傷度	[法 医]	65
	[柏 救]	186	受容体	[薬 1]	43
IL-8	[外 1]	119		[小 児]	105
IL13	[皮]	111	JT-95	[外 1]	120
Iujury Severity Score	[法 医]	65			
interactive imaging	[法 医]	66			
interleukin12	[脳 外]	136			
Interventional MRI	[放]	114			
interventional radiology	[柏 救]	185			
intravascular surgery	[脳 外]	136			
ISS	[法 医]	65	カドミウム	[熱 医]	73
IV 型コラーゲン	[病 理]	48	カエル	[薬 2]	46
K					

カフェイン	[生 2]	36	肝細胞株	[環 保 医]	61
カリウムチャンネルオープナー	[心 外]	145	乾癬	[皮]	111
カルチノイド	[病 理]	50	感染防御	[熱 医]	68
ケモカイン	[耳 鼻]	163	感染発症予知	[外 1]	119
ケロイド	[形 成]	141	関節炎	[整 形]	130
ケトプロフェン	[皮]	111	関節破壊	[整 形]	130
キーンベック病	[整 形]	132	関節軟骨	[整 形]	130
キラーT細胞	[D N A]	205	間質性腎炎	[病 理]	49
コアグラゼ陰性ブドウ球菌	[微 2]	59	間質障害	[内 2]	81
コデイン	[環 保 医]	62	桿体 ERG	[眼]	157
コカイン	[環 保 医]	62	桿体錐体相互干渉	[眼]	158
コンビナトリアルケミストリー	[R I]	215	肝転移	[外 1]	119
コラーゲン	[整 形]	130	緩和医療	[外 2]	124
コレステロール	[薬 1]	44	間葉組織	[解 2]	30
クモ膜顆粒	[解 1]	29	肝臓	[解 2]	31
クローン病	[熱 医]	72	加齢	[整 形]	131
	[三病内 1]	98	加齢変化	[解 1]	28
クローニング	[整 形]	131	下肢アライメント	[整 形]	131
クロスブリッジ回転速度	[生 2]	35	加速度型マイクロホン	[ME]	209
クロストーク効果	[R I]	216	活性酸素	[柏 救]	185
キャピラリー電気泳動	[D N A]	201	褐色細胞腫	[病 理]	49
くも膜下出血	[ME]	208	下垂体 GH	[解 2]	31
			家庭訪問	[環 保 医]	62
加圧疼痛試験	[歯]	187	川崎病冠動脈石灰化	[小 児]	107
過敏性腸症候群	[内 2]	76	可溶性接着分子	[柏 内]	179
花粉アレルギー	[D N A]	204	家族 mourning work	[精 神]	102
下顎角幅	[解 1]	29	経皮的エタノール注入療法 (PEIT)	[内 2]	77
下顎管損傷	[歯]	187	蛍光抗体法	[医 国 領]	230
下顎骨関節突起骨折	[歯]	187	経年変化	[眼]	157
下顎白歯部	[解 2]	31	痙攣	[薬 1]	44
化学療法	[内 3]	86	頸神経叢	[解 1]	29
	[青 外]	128	軽症高血圧	[健 医]	224
下顎枝矢状分割法	[歯]	188	経食道心エコー	[麻 酔]	167
花粉母細胞	[医 国 領]	230	経頭蓋超音波併用血腫除去法	[ME]	208
花粉粒	[医 国 領]	230	経頭蓋超音波カラー・ドブラ法	[ME]	208
開放循環	[解 1]	29	結核菌	[内 4]	93
回結腸間置再建	[外 2]	124	血管筋繊維芽細胞腫	[病 理]	49
解離性同一性障害	[精 神]	101	血管内照射	[放]	115
拡大郭清	[外 2]	124	血管ループ	[解 2]	30
核磁気共鳴法	[生 1]	34	血管新生因子	[外 2]	124
冠動脈内皮細胞	[心 外]	145	血管動態	[歯]	187
冠動脈リモデリング	[内 4]	93	健康教育	[環 保 医]	62
肝動脈塞栓療法 (TAE)	[内 2]	77	血清コリンエステラーゼ	[熱 医]	72
肝炎	[内 2]	76	血清脂質	[環 保 医]	62
肝癌	[環 保 医]	62	結石	[内 視]	175
肝癌細胞	[三病内 1]	97	血小板減少性紫斑病	[小 児]	106
感受性試験	[青 外]	128	欠損部閉鎖術	[内 視]	175
肝改築	[病 理]	50	血圧	[宇 宙]	219
間欠的肺呼吸	[薬 2]	46	血液浄化法	[柏 救]	185
肝硬変	[熱 医]	73	血液循環	[医 国 領]	227
	[内 2]	76	血液嗜好性	[病院病理]	193
環境整備	[小 児]	107	血液心筋保護	[心 外]	145
肝類洞壁内皮細胞	[内 2]	77	血液照射	[放]	115
幹細胞	[D N A]	201	基本周期	[薬 2]	46
肝細胞癌	[内 2]	76	気管支拡張	[内 4]	93
幹細胞因子	[D N A]	201	機能回復	[リハ]	170

機能的残気量	[薬 2]	47	口唇口蓋裂	[歯]	188
筋力特性	[健 医]	224	口唇裂	[形 成]	141
近赤外微分干涉ビデオマイクロスコープ			高照度光	[精 神]	101
	[薬 2]	47	孤束核	[薬 2]	47
筋線維組成	[体 力]	217	後天性免疫不全症	[微 1]	55
筋小胞体	[生 2]	36	骨・軟部腫瘍	[整 形]	131
筋収縮	[生 1]	34	骨盤部悪性腫瘍	[放]	115
筋損傷	[体 力]	217	骨塩定量	[産 婦]	150
起立耐性	[宇 宙]	219	交通外傷	[法 医]	65
寄生虫感染	[耳 鼻]	163	骨吸収	[病 理]	49
降圧薬	[薬 治]	213	骨密度	[小 児]	106
高 Ca 血症	[病 理]	49		[体 力]	217
好中球	[微 2]	59	骨性胸壁切除	[外 1]	120
好中球機能	[熱 医]	72	交通枝	[解 1]	29
好中球遊走	[柏 救]	185	骨代謝	[整 形]	131
抗エストロゲン剤	[外 2]	125		[リハ]	170
興奮収縮連関	[生 2]	35	骨転移	[放]	116
口蓋裂	[形 成]	141	高 HDL 血症	[内 4]	93
抗癌剤	[解 2]	31	屈折誤差	[眼]	158
	[内 3]	87	共培養法	[解 2]	31
	[耳 鼻]	163	強迫神経症	[精 神]	101
抗ガン剤の薬剤耐性	[外 2]	124	強皮症	[皮]	111
膠原病	[内 3]	87	境界性人格障害	[精 神]	101
	[皮]	111	強角膜一面切開	[眼]	158
交配実験	[熱 医]	68	虚血再灌流	[内 4]	92
抗 HIV 効果	[解 1]	29	胸腔鏡下手術	[外 1]	120
高 IgE 血症	[熱 医]	68	頬弓幅	[解 1]	29
高次元画像解析	[法 医]	66	橋網様体腹側核	[薬 2]	47
高次脳機能障害	[リハ]	170	胸腺	[D N A]	204
後腎性腺腫	[病 理]	49	胸腺重量	[体 力]	218
甲状腺癌	[放]	116	共焦点レーザー顕微鏡	[解 2]	31
甲状腺機能亢進	[生 2]	35	急性窒息	[法 医]	65
光化学反応	[医 国 領]	228	急性非リンパ性白血病	[柏 内]	179
硬化性被囊性腹膜炎	[内 2]	81	急性胃粘膜障害	[柏 救]	186
咬筋虚血モデル	[歯]	187	急性腎不全	[柏 救]	185
骨格筋心室	[心 外]	146	急性呼吸不全	[柏 救]	185
口腔呼吸	[薬 2]	46	急性肺炎	[内 3]	87
国際保健	[環 保 医]	62		[柏 救]	185
黒質	[神 研]	206	吸息維持反射	[薬 2]	47
呼吸不全	[柏 内]	179	吸息促進反射	[薬 2]	47
呼吸リズム形成機構	[薬 2]	46			
呼吸性リズム	[薬 2]	47	Keratin-19	[外 1]	120
呼吸数	[薬 2]	47	Ki-67 抗原	[内 2]	76
鼓膜癒着病態	[耳 鼻]	162	kinematic motion	[整 形]	131
更年期発病抑制	[病院病理]	193	Krox-20 ノックアウト・マウス	[薬 2]	47
高尿酸血症	[内 2]	82			
高温環境	[健 医]	224			
高齢者	[三病内 1]	98			
抗リウマチ薬	[整 形]	132	L-Arginine	[内 2]	76
後索	[神 研]	206	L-DOPA	[神 研]	206
好酸球顆粒蛋白	[耳 鼻]	163	LAK 細胞	[三病内 1]	97
光線過敏症	[皮]	111	Leu 7	[病 理]	49
高線量放射線照射	[放]	115	LOH 解析	[病 理]	50
後肢懸垂法	[体 力]	217	LSG12 療法	[三病内 1]	98
高脂血症	[柏 内]	179	lysostaphin	[微 2]	59
後肢筋	[宇 宙]	219			

L

脳神経	[放]	114	パルス色素レーザー	[皮]	111
脳室周囲高信号	[柏 内]	178	ペプチド	[D N A]	204
脳代謝測定	[健 医]	222	ポリアミン	[生 化 2]	41
尿路結石	[内 2]	82		[内 3]	87
尿酸	[内 2]	82	プロテインキナーゼ A	[生 2]	36
乳房温存療法	[放]	115	プラチナ製剤	[産 婦]	149
乳房再建	[形 成]	142	プラズマ製剤	[柏 救]	185
乳癌	[精 神]	102	プリン作動性受容体	[薬 2]	47
乳腺腫瘍	[放]	115	プリテオグリカン	[整 形]	130
乳頭バルーン拡張法	[内 視]	175	プロジェクト制	[外 2]	124
乳幼児突然死	[法 医]	65	プロポフォル	[耳 鼻]	163
乳幼児突然死症候群	[法 医]	65		[麻 酔]	167
			プロテインキナーゼ C	[産 婦]	150
n-3/n-6 系多価不飽和脂肪酸	[柏 内]	178	p-glycoprotein	[青 外]	128
Na ⁺ -Ca ²⁺ exchange	[生 2]	36	p16	[産 婦]	150
Na ⁺ /Ca ²⁺ 交換系	[内 4]	92	P24 Assay 法	[微 1]	56
Na-K 共輸送	[精 神]	102	³² P	[R I]	216
EST (内視鏡的乳頭括約筋切開術)	[内 視]	175	P4503A4	[三病内 1]	98
Na ⁺ -Mg ²⁺ exchange	[生 2]	36	p53 遺伝子	[内 2]	76
NBD-ファラシジン法	[医 国 領]	230	PAIgG	[三病内 1]	98
Neurosonology	[ME]	209	PAS 反応	[医 国 領]	230
new PCA 法	[柏 救]	185	PBC	[内 2]	77
NIH/3T3 細胞	[微 2]	59	PBP タンパク	[R I]	215
nitric oxide	[外 1]	120	pCANTAB5E	[微 2]	60
NMDA 受容体	[薬 2]	47	PCR-direct sequence 法	[内 4]	93
NO	[内 2]	76	PCR 法	[皮]	110
	[内 4]	92	PDGFβ	[病 理]	49
	[麻 酔]	167	PEG	[外 2]	124
NOS	[内 2]	77	PEIT	[三病内 1]	98
			peribiliary capillary plexus	[病 理]	50
O			PET	[精 神]	102
オキシトシン受容体	[薬 2]	48	PFC	[外 1]	120
オープンタイプ MRI	[放]	114	photoplethysmography	[薬 2]	46
オルニチン炭酸酵素	[生 化 2]	41	P-糖蛋白	[生 化 1]	38
オッシレータ	[薬 2]	46	PIP 関節	[整 形]	132
横隔神経	[薬 2]	47	PIVKA II	[内 2]	76
	[麻 酔]	166	pncA 遺伝子	[内 4]	93
音響分析	[整 形]	132	PPI	[外 2]	124
温熱療法	[三病内 1]	97	Prader-Willi	[小 児]	105
音声認識	[放]	115	Preconditioning	[内 4]	92
汚染検査法	[R I]	216	problem based learning	[柏 内]	179
黄色ブドウ球菌の腫瘍内増殖	[微 2]	59	progenitor GH cell	[解 2]	32
黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B	[微 2]	60	Protein kinase C (PKC)	[耳 鼻]	162
黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素	[熱 医]	72	pSKAN	[R I]	215
黄色ブドウ球菌	[微 2]	59	PTCA	[内 4]	93
ODC	[生 化 2]	41	PTCA 後内膜形成	[放]	115
OPD (open peritoneal drainage)	[柏 救]	186	PTH-アミノ酸	[D N A]	201
Osteoclast-like giant cell	[病 理]	49			
				Q	
P			QOL	[青 外]	128
パッチクランプ	[薬 2]	47	Q スイッチルビールレーザー	[皮]	111
パーキンソン病	[放]	116			
	[リハ]	170		R	
パニング	[R I]	215	ラジアルフロー型バイオリアクター	[環 保 医]	61
			ラジカルスカベンジャー	[柏 救]	186

ラマン分光法	[脳 外]	137	サイトカイン	[小 児]	106
ラミニン	[微 2]	59		[整形]	131
ランスバリー指数	[整形]	133		[眼]	159
ラセミ化	[D N A]	201	サイトカイン産生	[小 児]	106
ラット膀胱発癌	[病理]	50	サーカディアンリズム	[内 2]	82
レチノイド	[内 3]	87	サーモグラフィ	[放]	115
レチノイン酸	[内 2]	82	サンスクリーン	[皮]	111
レックリングハウゼン病	[皮]	110	セメントレス人工股関節	[整形]	132
レムナント・リポ蛋白	[内 4]	92	セリウム (IV) 塩	[医 国 領]	228
レポーター遺伝子	[微 1]	57	セロトニン	[精神]	101
レプチン	[健 医]	221	シアル酸	[三病内 1]	98
レーリー等色	[眼]	157	シベンゾリン	[内 4]	94
レーザー	[形成]	141	シクロフォスファミド	[内 2]	82
レーザー治療	[皮]	111	シクロスポリン腎症	[病理]	48
レーザードップラー	[歯]	187	シリコン	[整形]	132
レーザー手術	[耳鼻]	163	シロッカー頸管縫縮術	[産 婦]	149
リンパ液嗜好性	[病院病理]	193	シスト形成	[熱 医]	68
リンパ球	[D N A]	201	スギ花粉	[耳鼻]	163
リンパ節	[放]	115	スキンド標本	[生 2]	36
リンパ節重量	[体 力]	218	スポーツ貧血	[小 児]	106
リンパ節転移様式	[外 1]	119	スポーツ飲料	[熱 医]	71
リン酸代謝	[内 2]	82	スタイロスタチン	[医 国 領]	229
リン脂質膜	[医 国 領]	228	ステント	[内 4]	93
リザーバー動注化学療法	[放]	115	ステントグラフト術	[外 1]	120
ロドプシン	[眼]	158	ステロイド	[薬 1]	44
ロールシャッハ・テスト	[精神]	102		[柏 救]	185
ループス腎炎	[内 2]	82	ストレス蛋白	[心 外]	145
ルシフェラーゼ	[微 1]	57			
			細胞分裂	[熱 医]	69
卵巣機能温存手術	[産 婦]	149	細胞電気泳動	[内 3]	87
卵巣粘液性腺癌	[病理]	49	細胞毒性	[解 1]	29
裂隙流	[解 1]	29		[解 2]	31
臨床脳波	[精神]	102	細胞外液	[柏 救]	185
臨床診断	[眼]	159	細胞外マトリックス	[微 2]	59
臨床薬理学	[薬 治]	213	細胞骨格	[D N A]	201
立体三次元再構築法	[心 外]	144	細胞内イオン	[内 4]	92
濾胞	[D N A]	201	細胞内情報伝達系	[内 3]	87
老年期痴呆	[精神]	102	細胞内免疫法	[微 1]	56
老年期うつ病	[精神]	102	細胞殺戮遺伝子	[微 1]	57
類上皮肉腫	[病理]	49	細胞接着性ポリマー	[心 外]	146
緑膿菌	[内 2]	82	細胞周期	[内 4]	93
両生類	[薬 2]	46	細胞増殖阻害作用	[医 国 領]	229
隆起性皮膚線維肉腫	[形成]	140	再還流障害	[柏 救]	185
			再生不良性貧血	[熱 医]	72
Redox 理論	[外 2]	124	最小視角	[眼]	157
replication error (RER)	[内 2]	76	酸分泌	[外 2]	124
RGD 蛋白	[外 1]	120	三次元超音波診断	[放]	115
RITC 標識ゼラチン法	[解 2]	30	3次元加速度計	[リハ]	170
RT-PCR	[病理]	50	三次元パワードブラ	[放]	115
	[微 2]	60	酸化系代謝能力	[体 力]	217
	[外 1]	120	三叉神経中脳核	[薬 2]	47
			三叉神経知覚核	[小 児]	105
			酸素分圧	[耳鼻]	162
20 S プロテアソーム	[生 化 2]	41	酸素電極	[熱 医]	72
26 S プロテアソーム	[生 化 2]	41	接着分子	[D N A]	201
サブスタンス P	[生 化 1]	39	成長ホルモン	[耳鼻]	163

S

成長因子	[解 2]	31	神経幹	[解 1]	29
	[整形]	130	神経細胞核内封入体病	[神研]	206
成長軟骨	[解 1]	29	神経成長因子	[小児]	105
制動放射線	[放]	116	神経線維腫症	[皮]	110
青斑核	[薬 2]	47		[眼]	158
成人急性リンパ性白血病	[三病内 1]	99	神経刺激	[ME]	208
生活習慣病	[健医]	221	神経鞘腫	[形成]	142
	[健医]	224	神経束	[解 1]	29
性器ヘルペス	[皮]	110	心奇形	[病理]	50
星膠細胞	[神研]	206	心筋	[生 2]	35
青年精神医学	[精神]	101	心筋保護法	[心外]	144
精神分裂病	[精神]	101	心筋梗塞	[ME]	208
精神病理学	[精神]	101		[健医]	221
生殖補助医療	[産婦]	149	心筋ミトコンドリア	[法医]	66
生体インピーダンス法	[柏内]	179	心機能解析法	[小児]	107
生体計測	[解 1]	29	心筋リモデリング	[内 4]	92
静的視野	[眼]	157	心筋 SPECT	[内 4]	93
咳	[ME]	209	心筋代謝	[内 3]	87
赤外線ビデオカメラ	[皮]	111	心筋 viability	[内 4]	93
赤外線電子内視鏡	[三病内 1]	98	心拍数	[宇宙]	219
赤痢アメーバ	[熱医]	68	心身医学	[精神]	102
脊髄空洞症	[脳外]	137	滲出性中耳炎	[耳鼻]	162
脊髄小脳変性症	[内 2]	82	身体活動度	[リハ]	170
腺扁平上皮癌	[病院病理]	193	心臓突然死	[法医]	66
尖圭コンジローム	[皮]	111	姿勢調節	[生 2]	36
穿孔性十二指腸潰瘍	[外 2]	124	歯性感染症	[歯]	187
旋毛虫	[熱医]	68	視床	[神研]	206
選択的冠動脈造影法	[柏内]	179	視床下部	[解 1]	29
先天性腎形成不全	[小児]	106	失語症	[リハ]	170
先天性心疾患	[小児]	107	歯髄腔	[解 2]	31
腺様嚢胞癌	[病院病理]	193	消化管ホルモン	[外 2]	124
摂食障害	[精神]	101	消化管穿孔	[柏救]	185
摂食蛋白質	[生化 2]	41	消化管出血	[柏救]	185
脂肪肝	[内 2]	77	消化管運動機能	[内 2]	76
脂肪塞栓	[柏救]	185	消化器外科	[青外]	128
刺激伝導系	[心外]	144	消化器生理	[外 2]	124
晒浄大腿骨	[解 1]	28	小核	[環保医]	61
視覚性事象関連電位	[内 3]	87	食菌ブランク法	[微 2]	59
歯科用日本語版マギル疼痛質問表	[歯]	187	食欲抑制	[生化 2]	42
試験管内翻訳系	[生化 2]	41	暑熱環境	[熱医]	71
歯根膜	[解 2]	31	小児副鼻腔炎	[耳鼻]	163
篩骨洞經由下垂体腫瘍摘出術	[耳鼻]	163	小児てんかん	[小児]	105
子宮頸部腺癌	[病理]	49	小児糖尿病	[環保医]	62
子宮内感染	[産婦]	149	小児輸血	[小児]	106
子宮収縮	[産婦]	149	小脳	[解 2]	31
糸球体障害	[内 2]	81	照射回数	[健医]	221
心房性 Na 利尿ペプチド (ANP)	[病院病理]	192	硝子体手術	[眼]	159
身長	[解 1]	29	周囲長	[眼]	157
伸張性収縮	[体力]	217	周術期代謝	[外 2]	124
新 GCP	[薬治]	213	臭化ジスチグミン	[精神]	101
心肥大度	[法医]	65	習慣性流産	[産婦]	148
新慈大式人工股関節	[整形]	132	出血性ショック	[柏救]	185
心重量	[法医]	65	縮少手術	[外 2]	124
神経毒性	[環保医]	62	収縮特性	[体力]	217
神経栄養因子	[眼]	159	腫瘍	[ME]	208
神経芽腫	[病理]	49	腫瘍関連抗原	[DNA]	205

腫瘍シンチグラフィ	[放]	116	てんかん	[熱 医]	73
僧帽弁形成術	[心 外]	146			
創外固定器	[整 形]	132		[精 神]	102
総合病院精神医学	[精 神]	102	多チャンネル溶存酸素電極システム	[解 2]	31
総合健診	[健 医]	221	他動的筋伸張	[体 力]	217
早期介入	[小 児]	105	多発外傷	[柏 救]	185
足底筋	[体 力]	217	多発胃癌	[外 2]	124
咀嚼筋痛	[歯]	187	多発性筋炎	[柏 内]	178
組織分類	[病院病理]	193	多脾症候群	[心 外]	144
組織液嗜好性	[病院病理]	193	胎仔脳	[神 研]	206
組織修復	[整 形]	130	胎仔小腸	[解 2]	30
水道水	[実 動]	214	帯状疱疹	[麻 酔]	168
睡眠時無呼吸	[精 神]	101	大気汚染物質	[環 保 医]	61
睡眠時無呼吸症候群	[耳 鼻]	163	胎内感染	[神 研]	206
臍膿瘍	[法 医]	66	体温	[環 保 医]	62
臍生理	[外 2]	124	体力測定	[健 医]	224
臍腺房細胞障害	[内 3]	87	代謝物	[環 保 医]	62
臍線維化	[内 3]	87	耐糖能	[麻 酔]	167
錐体 ERG	[眼]	158	胆道鏡下結石破砕術	[放]	115
臍頭十二指腸切除術	[外 1]	119	単一心筋細胞	[生 2]	36
小核試験	[環 保 医]	61	単純ヘルペスウイルス	[皮]	110
			胆管	[内 2]	77
<i>S. aureus</i>	[微 2]	59	胆管結石	[放]	115
<i>S. epidermidis</i>	[微 2]	59	単球走化性因子	[内 2]	81
<i>S. saprophyticus</i>	[微 2]	59	胆嚢	[内 2]	77
SAA	[熱 医]	73		[放]	115
Serrated adenoma	[病 理]	50	炭酸ガスレーザー	[皮]	111
sevoflurane	[薬 2]	47	短縮	[生 2]	35
SIDS	[法 医]	65	多指症	[形 成]	142
sIgA	[外 1]	119	縦分裂	[病院病理]	192
SIRS	[外 1]	119	多剤耐性	[生 化 1]	38
	[柏 救]	185	多剤耐性株	[耳 鼻]	163
SLE	[皮]	111	多臓器浸潤大腸癌	[外 2]	124
Smad 4	[産 婦]	150	多臓器障害	[柏 救]	185
SOD	[柏 救]	185	定常的脈管構造	[解 1]	29
Solitary fibrous tumor	[病 理]	49	摘出灌流心	[内 4]	92
Somato-mammotrope	[解 2]	32	張力振動	[生 1]	34
SPECT	[内 2]	77	頭部超音波コンピュータ画像法	[ME]	208
	[柏 内]	178	頭部外傷	[法 医]	65
ST2A1mRNA	[解 2]	31	頭頂視野	[眼]	158
ST2A2mRNA	[解 2]	31	頭幅	[解 1]	29
Stepped Osteotomy	[歯]	188	頭頸部疾患	[病院病理]	193
STR 多型	[法 医]	66	頭頸部腫瘍	[耳 鼻]	163
Superimposition 法	[解 2]	32	橈骨遠位端骨折	[整 形]	132
syalyl fibronectin	[外 1]	120	特発性細菌性腹膜炎	[外 2]	124
			特定疾患	[環 保 医]	62
			糖尿病	[環 保 医]	62
				[健 医]	221
ターミナルケア	[精 神]	102	糖尿病教育入院	[柏 内]	179
タペータム	[医 国 領]	230	糖尿病ラット	[生 2]	35
トキソプラズマ	[神 研]	206	糖尿病性足病変	[形 成]	142
トランスポーター	[内 2]	82	糖尿病性腎症	[内 2]	81
トレーニング期間	[体 力]	218		[内 3]	86
トリチウム	[R I]	216	等尺性収縮	[体 力]	217
トリプルマーカースクリーニング	[産 婦]	149	糖質コルチコイド	[薬 1]	44
トロンボポイエチン	[三病内 1]	98	疼痛検査	[歯]	187
トロポニン I	[生 2]	36			

T

疼痛誘発試験	[歯]	187	women's medicine	[産 婦]	148
痛風	[内 2]	82			
Y					
T 細胞	[耳 鼻]	163	ヨードシクロアルカノン	[医 国 領]	228
	[体 力]	218	ヨウ素-デンブレン反応	[医 国 領]	230
Taxotere	[内 2]	77	ユビキチン	[内 2]	77
TGF- α	[耳 鼻]	162		[外 2]	124
TGF β	[病 理]	50	ユビキチン遺伝子	[精 神]	101
Th1/Th2 バランス	[三病内 1]	97	ユビキチン化	[生 化 2]	41
thymidine phosphorylase	[青 外]	129	薬	[医 国 領]	230
TNF	[内 2]	77	薬物治療学	[薬 治]	213
TNF- α	[外 1]	119	薬物相互作用	[三病内 1]	98
toxicolor 法	[柏 救]	185	薬毒物中毒	[法 医]	66
TPA	[解 2]	31	薬剤耐性	[青 外]	128
transferrin	[内 2]	77	予防医学	[健 医]	221
T 細胞エピトープ	[D N A]	204	養子免疫療法	[D N A]	198
TTX	[薬 2]	47	腰椎椎間板ヘルニア	[放]	114
TUNEL 法	[神 研]	206	誘発筋電図	[麻 酔]	166
type IID/X 線維比率	[体 力]	217	有機溶剤	[環 保 医]	62
			遊離型ユビキチン	[生 化 1]	39
U					
ウアバイン	[内 2]	81	YAG-laser	[放]	114
ユビキチン	[神 研]	206			
ウエスタンブロットィング	[R I]	215			
ウイルス感染症	[法 医]	65	ゼブラフィッシュ	[生 化 2]	41
ウイルス性慢性肝炎	[病 理]	50	在宅医療	[青 外]	128
ウルトラマラソン	[健 医]	224	残腎機能	[内 2]	81
うつ病	[精 神]	101	瘰癧	[皮]	111
うつ病予防	[精 神]	102	蠕虫感染	[熱 医]	68
			前十字靭帯	[整 形]	130
運動ニューロン	[麻 酔]	166	前肝癌細胞	[三病内 1]	97
運動療法	[健 医]	224	前期破水	[産 婦]	149
			前立腺癌	[病 理]	50
HIV ウィルス	[微 1]	55	全層切除	[内 視]	175
Ultrasound biomicroscopy	[眼]	158	前頭眼野	[眼]	158
Urocortin	[内 2]	82	全頭高	[解 1]	29
US	[放]	115	造血幹細胞移植	[内 3]	87
			造血管腫瘍	[内 4]	93
			臓器重量	[宇 宙]	219
V					
V ₃ ドメイン	[微 1]	56	臓器相関	[外 2]	124
V5 野	[眼]	158	臓器移植	[精 神]	102
vanadium	[柏 内]	178	増殖	[熱 医]	68
Vascular endothelial growth factor (VEGF)			増殖糖尿病網膜症	[眼]	159
	[外 1]	119	頭蓋骨縫合早期癒合症	[形 成]	140
vasospasm	[脳 外]	137	頭蓋底外科	[脳 外]	136
VEGF	[病 理]	50	髄腔面積	[解 1]	28
Vimentin	[病 理]	49	髄内ピン	[歯]	187
virtual health care system	[医 情]	24	嚥下	[耳 鼻]	163
Visual Analog Scale	[歯]	187			
vitronectin	[外 1]	120	p73 遺伝子	[病 理]	50
VP1-2A 領域	[柏 内]	178			
W					
腕神経叢	[解 1]	29			
whole mount in situ hybridization	[生 化 2]	41			

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第17号 (平成9年4月～平成10年3月)
(1997年4月～1998年3月)

〔非売品〕

平成10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

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

電 話 (03) 3433-1111 (代表)

