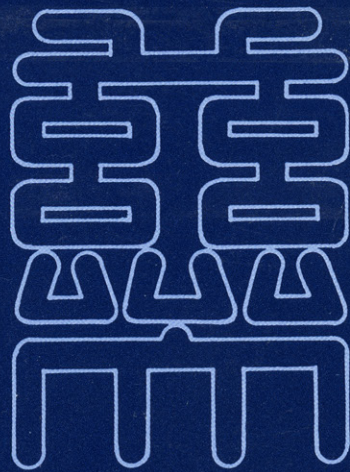


東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2000

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 20 号

平成 12 年 4 月～平成 13 年 3 月
(2000 年 4 月～2001 年 3 月)

2 0 0 0

ま え が き

学長 栗原 敏

東京慈恵会医科大学教育・研究年報，2000年版（平成12年度版）を発行します。この教育・研究年報は通算第20号となります。この年報の第1号が発行されてから丁度20年経つこととなります。この間，大学を取り巻く社会情勢は大きく変化しました。大学の使命である，教育，研究，診療の内容の開示と第三者による評価が社会から一層求められるようになりました。本学では自己点検・評価の意味からこの年報を発行してきましたが，第三者評価に耐えるものになりたいと思います。国立大学では第三者評価を受けることが義務化されることになり，私立大学においても第三者評価を受ける準備が必要となります。この年報の内容をより充実させることが，教育と研究の評価の基礎となります。研究業績はデータベース化し，第三者評価に対応できるように整備しています。

本学では平成8年度に導入された統合カリキュラムが一定の成果をあげつつあります。テュートリアルに加えて，客観的臨床能力試験が導入されるようになりました。文部科学省はモデルコア・カリキュラムを作り，それを対象としてコンピュータ使用の全国共用試験を臨床実習開始前に行うことを決定しました。モデルコアカリキュラムや共用試験の立ち上げでは，本学のカリキュラムと総合試験システムが採り入れられています。各コースでは点検・評価を十分に行い，より充実した教育が行われることを切望します。

この年報には発表した全ての研究業績を掲載していませんが，今後，提出された全ての研究業績を分類・整理し客観的なデータとして第三者評価や個人評価に用いることが検討されています。

この年報を利用することにより，それぞれが自己点検・評価し，今後の教育と研究の発展に役立てて欲しいと思います。また，他講座，他研究室などの研究内容を知ることにより，学際的な研究が発展することを期待しています。

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

凡 例

- 各講座・研究室にお願いした研究の年間報告については、残念ながら、その頁数を制限せざるを得なかった。研究概要については、3,200字以内、研究業績については、I 原著論文30編以内、II 総説10編以内、III 学会発表20編以内、IV 著書5冊以内、V その他5編以内とした。
- 教室スタッフの氏名と専攻研究領域の欄は専任講師以上とした。従って、教授、助教授も専任者のみとした。
- 年号は、できるだけ西暦年をもちいることにした。
とりあえず、「講座、研究部および研究室の主要研究業績」の項から平成12年、平成13年、平成12年度を、それぞれ2000あるいは'00年、'01年、'00年度とした。
- 雑誌名の略記、文中の外国語単語の大文字、小文字、等については一定にすることができなかった。
- 索引の項で、各講座、各研究室の略名を下記の通りとした。

解剖学第1	〔解剖 1〕	青戸病院外科学	〔青 外〕
解剖学第2	〔解剖 2〕	整形外科科学	〔整 形〕
生理学第1	〔生 1〕	脳神経外科学	〔脳 外 科〕
生理学第2	〔生 2〕	形成外科学	〔形 成〕
生化学第1	〔生 化 1〕	心臓外科学	〔心 外〕
生化学第2	〔生 化 2〕	産婦人科学	〔産 婦〕
薬理学第1	〔薬 1〕	泌尿器科学	〔泌 〕
薬理学第2	〔薬 2〕	眼科学	〔眼 〕
病理学	〔病 理〕	耳鼻咽喉科学	〔耳 鼻〕
微生物学第1	〔微 1〕	麻酔科学	〔麻 酔〕
微生物学第2	〔微 2〕	リハビリテーション医学	〔リハ 〕
環境保健医学	〔環 保 医〕	内視鏡科	〔内 視〕
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 医〕	病院病理部	〔病院病理〕
内科学 (消化器・肝臓)	〔消 内〕	DNA 医学研究所	〔D N A〕
内科学 (神経)	〔神 内〕	実験動物施設	〔実 動〕
内科学 (腎臓・高血圧)	〔腎 内〕	アイソトープ実験施設	〔 R I 〕
内科学 (リウマチ・膠原病)	〔リ 内〕	神経病理	〔神 研〕
内科学 (循環器)	〔循 内〕	医用エンジニアリング	〔 M E 〕
内科学 (糖尿病・代謝・内分泌)	〔糖 内〕	高次元医用画像工学	〔高 医 研〕
内科学 (血液・腫瘍)	〔血 内〕	薬物治療学	〔薬 治〕
内科学 (呼吸器)	〔呼 内〕	体力医学	〔体 力〕
内科学 (総合診療部)	〔総 診〕	宇宙航空医学	〔宇 宙〕
第三病院内科学第1	〔三病内 1〕	健康医学センター	〔健 医〕
精神医学	〔精 神〕	医学情報センター	〔医 情〕
小児科学	〔小 児〕	医学科国領校	〔医 国 領〕
皮膚科学	〔皮 〕	解剖学第1・生物学研究室	〔解 1 生物〕
放射線医学	〔放 〕	生理学第1・物理学研究室	〔生 1 物理〕
外科学第1	〔外 1〕	生化学第1・化学研究室	〔生 化 1 化学〕
外科学第2	〔外 2〕	看護学科	〔看 護 学〕

目 次

まえがき	学長 栗原 敏	
凡 例		
学事報告		1
医学科	教学委員長 川村 将弘	1
看護学科	教学委員長 小玉 敏江	4
カリキュラムの変遷と現状		5
医学科西新橋校	教学委員長 川村 将弘	5
国領校	副教学委員長 田村 圭司	8
平成12年度カリキュラムの概要		9
看護学科	学科長 斎藤 禮子	16
大学院	大学院委員長 栗原 敏	18
医学情報センター	センター長 清水 英佑	21
図書館		
国領分館		
標本館		
史料室		
写真室		
生涯教育センター	センター長 森山 寛	25
東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）	編集委員長 川村 将弘	26
Jikeikai Medical Journal (JMJ)	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	28
解剖学第2	教授 石川 博	31
生理学第1	教授 馬 詰 良 樹	36
生理学第2	教授 栗原 敏	38
生化学第1	教授 大川 清	41
生化学第2	教授 大川 清	43
薬理学第1	教授 川村 将弘	46
薬理学第2	教授 川村 将弘	50
病理学	教授 羽野 寛	53
微生物学第1	教授 大野 典也	58
微生物学第2	教授 益田 昭吾	61
環境保健医学	教授 清水 英佑	64
法医学	教授 高津 光洋	68
熱帯医学	教授 大友 弘士	71
臨床検査医学	教授 町田 勝彦	74
臨床医学		80
内科学（消化器・肝臓）	教授 戸田 剛太郎	80
内科学（神経）	教授 井上 聖啓	86
内科学（腎臓・高血圧）	教授 細谷 龍男	89
内科学（リウマチ・膠原病）	教授 山田 昭夫	94
内科学（循環器）	教授 望月 正武	96
内科学（糖尿病・代謝・内分泌）	教授 田嶋 尚子	100
内科学（血液・腫瘍）	教授 小林 正之	104
内科学（呼吸器）	助教授 田井 久量	109

総合診療部	助教授	法橋建	113
精神医学	教授	牛島定信	118
小児科学	教授	衛藤義勝	123
皮膚科学	教授	新村真人	128
放射線医学	教授	福田国彦	133
外科学第1	教授	山崎洋次	137
外科学第2	教授	青木照明	141
青戸病院外科学	教授	高橋宣胖	146
整形外科	教授	藤井克之	149
脳神経外科学	教授	阿部俊昭	154
形成外科学	教授	栗原邦弘	158
心臓外科学	教授	黒澤博身	162
産婦人科学	教授	田中忠夫	167
泌尿器科学	教授	大石幸彦	173
眼科学	教授	北原健二	177
耳鼻咽喉科学	教授	森山寛	183
麻酔科学	教授	天木嘉清	188
リハビリテーション医学	教授	宮野佐年	191
内視鏡科	教授	鈴木博昭	195
歯科	教授	田辺晴康	199
輸血部	助教授	星順隆	202
病院病理部	教授	河上牧夫	205
総合医科学研究センター			210
DNA医学研究所	所長	大野典也	210
遺伝子治療研究部門			
悪性腫瘍治療研究部門			
分子遺伝学研究部門			
分子免疫学研究部門			
分子細胞生物学研究部門			
分子神経生物学研究部門			
神経科学研究部・神経病理	教授	田中順一	227
高次元医用画像工学	助教授	鈴木直樹	230
臨床医学研究所	教授	高橋弘	234
医用エンジニアリング	教授	高津光洋	236
薬物治療学	助教授	景山茂	239
実験動物施設	施設長	大川清	241
アイソトープ実験施設	施設長	福田国彦	243
研究室			245
体力医学研究室	教授	宮野佐年	245
宇宙航空医学研究室	教授	栗原敏	247
医学教育研究室	教授	川村将弘	248
スポーツ医学研究室	教授	宮野佐年	251
健康医学センター	センター長	和田高士	253
医学科国領校			256
<看護学科>			261
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	高津光洋	267
学内・学外共同研究	学長	栗原敏	268
あとがき	編集委員長	町田勝彦	272

学 事 報 告

医 学 科

教学委員長 川 村 将 弘

1. 本学の沿革

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

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

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

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

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

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

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

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

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 矢崎義夫
第六代学長 樋口一成
第七代学長 名取禮二
第八代学長 阿部正和
第九代学長 岡村哲夫
第十代学長 栗原 敏 平成13年1月就任

3. 卒業生

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、清水昭博以下109人、うち男子96人、女子13人である。明治14年の本学創立以来の卒業生総数は11,844人となった。

4. 教職員ならびに学生数

平成13年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,095人で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	32人
教授	136人
助教授	151人
講師	364人
助手	1,022人
専攻生	36人
医員	354人

5. 教授・助教授の委嘱

平成11年度における教授、助教授の委嘱は次の通りである。

講座担当教授委嘱

羽野 寛 病理学 平成12年4月1日付

教授委嘱

高橋 弘 総合医科学研究センター

臨床医学研究所 平成12年4月1日付

穴澤 貞夫 外科学第1

	平成 12 年 4 月 1 日付		平成 12 年 4 月 1 日付
落合 和彦	産婦人科学	池本 卓	内科学
	平成 12 年 4 月 1 日付		平成 12 年 7 月 1 日付
小野寺昭一	泌尿器科学	羽生 信義	外科学第 2
	平成 12 年 6 月 1 日付		平成 12 年 7 月 1 日付
坂井 春男	脳神経外科学	山内 真義	内科学
	平成 12 年 7 月 1 日付		平成 12 年 10 月 1 日付
寺坂 治	解剖学第 1 生物学研究室	助教授 (但し無給) 委嘱	
	平成 12 年 8 月 1 日付	豊田 茂	小児科学
大井 静雄	脳神経外科学		平成 12 年 4 月 1 日付
	平成 13 年 1 月 1 日付	助教授 (但し派遣中) 委嘱	
松藤 千弥	生化学第 2	城 宏輔	小児科学
	平成 13 年 3 月 1 日付		平成 12 年 4 月 1 日付
掘 誠治	薬理学第 1	池内 健二	外科学第 1
	平成 13 年 3 月 1 日付		平成 12 年 4 月 1 日付
客員教授委嘱		高山 澄夫	外科学第 2
田中 照二	大学直属		平成 12 年 4 月 1 日付
	平成 12 年 4 月 1 日付	中村 譲	心臓外科学
牛込新一郎	大学直属		平成 12 年 4 月 1 日付
	平成 12 年 4 月 1 日付	山崎 博之	内科学
山下 孝	放射線医学		平成 12 年 5 月 1 日付
	平成 12 年 7 月 1 日付	益子 健男	心臓外科学
助教授委嘱			平成 12 年 6 月 1 日付
神谷 直樹	産婦人科学	石川真一朗	内科学
	平成 12 年 5 月 1 日付		平成 12 年 7 月 1 日付
森田紀代造	心臓外科学	橋本 和弘	心臓外科学
	平成 12 年 6 月 1 日付		平成 12 年 7 月 1 日付
谷 諭	脳神経外科学	落合 幸勝	小児科学
	平成 12 年 7 月 1 日付		平成 12 年 10 月 1 日付
佐々木 寛	産婦人科学	山口 修一	小児科学
	平成 12 年 7 月 1 日付		平成 13 年 1 月 1 日付
酒田 昭彦	病理学	佐々木達海	心臓外科学
	平成 12 年 8 月 1 日付		平成 13 年 1 月 1 日付
本田英比古	内科学	森 豊	内科学
	平成 12 年 10 月 1 日付		平成 13 年 3 月 1 日付
牧岡 朝夫	熱帯医学		
	平成 12 年 11 月 1 日付		
木村 英三	産婦人科学		
	平成 12 年 12 月 1 日付		
池本 庸	泌尿器科学		
	平成 12 年 12 月 1 日付		
中村真理子	微生物学第 1		
	平成 13 年 1 月 1 日付		
大西 明弘	臨床検査医学		
	平成 13 年 3 月 1 日付		
助教授 (定員外) 委嘱			
吉田 和彦	外科学第 1		

なお、平成 13 年 1 月 1 日付をもって、岡村 哲夫前学長に名誉教授の称号を贈った。

6. 慈大賞・同窓賞

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

慈大賞は成績最優秀者に授与される賞で、前年度までに 57 人に授与され、本年度は「清水昭博」に授

与された。同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「松島理士」に授与された。

7. 大学院修了者

平成12年3月～平成13年2月までの大学院修了者は12人で、大学院設置以来現在までの修了者は714人である。

8. 学位受領者

平成12年3月～平成13年2月までの学位受領者は大学院修了者を含め103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5,861人である。

9. 解剖体数

平成12年10月28日、第96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252体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医学解剖178体、学生教育の教材として系統解剖56体、計486体である。現在までの本学取扱解剖対数は28,562体である。

10. 附属病院

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

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

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

看護学科

教学委員長 小玉敏江

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の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、吉武香代子教授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認可された。

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。

平成13年3月6期生の卒業生を送り出すに至った。

2. 学科長

初代 吉武香代子 平成4年1月1日就任

第2代 斎藤 禮子 平成9年4月1日就任

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、橋本美香以下、女子35人である。平成4年の看護学科開学以来の卒業生総数は185人である。

4. 教員ならびに学生数

平成13年2月1日現在の教員数は23人で、その内訳は次のとおりである。

教授 4人
助教授 6人
講師 2人
助手 11人

平成13年2月1日現在の看護学科学生数は全学年で129人である。

5. 教授・助教授の委嘱

平成12年度における教授・助教授の委嘱は次のとおりである。

教授委嘱

深谷智恵子 成人看護学 平12.4.1
芳賀佐和子 基礎看護学 平13.1.1

助教授委嘱

藤野彰子 成人看護学 平12.4.1
櫻井尚子 地域看護学 平12.7.1

客員教授委嘱

住吉蝶子 平13.2.1

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「松林由恵」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「佐野智子」に授与された。

カリキュラムの変遷と現状

医学科西新橋校

教学委員長 川村将弘

1. 教学委員会

教学委員長の栗原 敏教授が学長に就任し、平成13年1月1日付けて新教学委員長に川村将弘(薬理学第1)が就任した。栗原 敏教授が教学委員を退任されたため、病理学講座の羽野 寛教授が教学委員に就任され、川村将弘学生部長の後任として学生部長に就任した。各教学委員の役割分担は以下の通りである。

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

2. 平成11年度医学科の進級、卒業者

1年：進級	99人	留年	5人	
2年：	108人	留年	6人	
3年：	106人	留年	7人	
4年：	93人	留年	1人	
5年：	107人			休学 1人
6年：卒業	108人	留年	2人	留年 1人

本人および保証人連名で退学願が提出され受理された者4名、以上の結果、平成12年度の学生数は1年-108人、2年-105人、3年-115人、4年-107人、5年-94人、6年-110人、合計639人

3. カリキュラムの改訂と経過

カリキュラムおよび評価は継続的に改善と調整が図られている。平成12年度は医学総論I-VI、総合教育I-II、基礎医科学I-1・I-2、基礎医科学II、臨床疫学I-III、臨床基礎医学、社会医学I-II、研究室配属、臨床医学I-III、選択実習の各コースで構成されている。客観的臨床能力試験(OSCE)は診断学実習OSCE(4年生)に加え臨床実習OSCE(5年生)が実施された。

4. 教学委員と学生会委員との懇談会

例年同様に年2回開催された。第1回は平成12年6月28日(水)、第2回は平成12年11月8日(水)に開催された。学生会からの主な報告は平成12年度活動報告、会計報告、予算案、第41回京都府立医科大学定期戦成績(6勝15敗)、第43回東日本医科学学生総合体育大会成績、慈恵祭の準備・報告、学生のアンケート調査結果等であった。また、教学委員と学生会委員との間でカリキュラム、総合試験、講義、実習等についての意見交換があった。

5. 第17回および第18回 Teacher Training

教員教育を充実させるために平成11年度から年2回開催することとなった。平成12年度は以下の通り開催された。

第17回 Teacher Training

日時 平成12年5月27日(土)
場所 国領校
テーマ カリキュラムプランニング
修了証受領者

高野一夫、菊地 泰、中村真理子、岡部雅史、太田 真、山田 尚、服部麻木、鳥居 明、山田昭夫、芝田貴裕、竹田 宏、谷口正幸、関根 広、水野良児、岡本友好、二ノ宮邦稔、神谷直樹、古田 希、大野卓治、田中正史、加藤弘之、矢野平一、内山浩志

第18回 Teacher Training

日 時 平成12年7月27日(木)～28日(金)

場 所 東京ガーデンパレス

テーマ テュートリアル

修了証受領者

馬目佳信, 池上雅博, 国府田稔, 大野裕治, 松藤千弥, 佐々木英樹, 大野岩男, 繁田雅弘, 中田良子, 佐野雄太, 内山浩志, 西野博一, 吉村邦彦, 舟崎裕記, 西山晃弘, 平本 淳, 北島晴夫, 豊田 茂, 館 直彦, 中村 敬, 敷島啓悟, 峰咲幸哲, 竹内常道, 黒坂大太郎, 山田昭夫, 大野卓治

6. カリキュラム特別検討会

1) 第27回カリキュラム特別検討会

平成12年11月21日(火)高木2号館南講堂において、テーマ「Skills Analysis (応用力試験)とは」について小林正之教授、清水英佑教授の司会で開催された。講演者と演題は以下の通りである。

講演1 牛島定信教授「Skills Analysis とは一総論ならびにその功罪一」

講演2 橋本信也客員教授「Skills Analysis とは一国家試験導入の経緯と対策一」

講演3 福島統助教授「国家試験例題の解説と今後の学生教育の提言」

2) 第28回カリキュラム特別検討会

平成13年6月5日(火)高木2号館南講堂において、テーマ「慈恵大学における臨床実習教育」について田嶋尚子教授、伊坪真理子講師の司会で開催された。講演者と演題は以下の通りである。

講演1 栗原邦弘教授「慈恵大学4年生の臨床系実習について」

講演2 福島統助教授「医学教育モデル・コア・カリキュラムおよび臨床実習前の学生教育のための共用試験システムについて」

講演3 川村哲也助教授「平成13年度5年生臨床実習評価改善について」

7. 病院実習・家庭医実習

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

	4年	5年	6年	合計
病院実習	0	18	45	63
家庭医実習	3	2	1	6
合計	3	20	46	69

8. 医師国家試験

第95回医師国家試験は平成13年3月17日(土)～19日(月)の3日間行われ、発表は4月26日(木)であった。

本学の受験者は122人、合格者121人、合格率99.2%であった。全国平均合格率は90.4%であり、本学の合格率は全国1位であった。新卒者については109人中合格者108人、合格率99.1%(全国平均94.4%)、既卒者については13人全員合格、合格率100%(全国平均74%)であった。今回は過去を通じて1番の良い成績を納めることができたが、他学との僅かな差が大きな好結果を生み出したものであり、今後も楽観せず100%の合格を目指すことが必要とされる。

9. 退任記念講義

平成13年1月31日(水)午後2時30分より中央講堂において開催された。

大友弘士教授(熱帯医学)

演題: マラリア問題の今昔

高橋宣胖教授(青戸病院外科)

演題: 青戸病院外科八年の歩み

基礎医学、臨床医学の分野で活躍された両教授の含蓄ある講義に学生ならびに教職員一同感銘を受けた。

次いで北原武之教授(腎・高血圧内科)、鈴木博昭教授(内視鏡部)、田村圭司教授(国文学)の略歴が紹介され、栗原 敏学長より挨拶があり記念品が贈呈された。また、学生会より記念品および花束贈呈、同窓会、父兄会より記念品の贈呈があった。引き続き、退任される5教授を囲んで退任記念パーティーが高木2号館のカフェテリアリーベで開催され、多くの教職員、同窓、学生が参集し盛大であった。

10. 医学教育研究室

平成11年2月8日に発足(医学科教授会議承認)し、カリキュラム特別検討会、Teacher Training、各種説明会等の学内FD(Faculty Development)で主要な役割を分担し、OSCE(客観的臨床能力試験)やチュートリアル教育等の導入・実施においても推進の一翼を担っている。平成13年3月の任期満了に伴い学内公募し、平成13年度からは以下の通りである。

室長は川村将弘教学委員長、専任教員は福島 統助教授、兼任教員は柏木秀幸助教授、川村哲也助教授、伊坪真理子講師、中田哲也講師、尾上尚志講師、

松島雅人講師， 柵山年和講師， 佐々木英樹講師， 古谷伸之助手， 石橋由朗助手， 浦島充佳助手。

11. その他の報告事項

1) 新入生オリエンテーション

平成12年4月7日(金)・8日(土)の両日，新1年生を対象にオリエンテーションが行われた。初日は学祖高木兼寛と建学の精神を主題に，ビデオ「麦飯男爵」を観て感想文を提出，自己紹介，グループ討論を行なった。2日目はカリキュラムの説明，施設利用の説明等が行われた。

2) 第6回医学科説明会，第7回医学科説明会
受験生，父兄，進学指導担当教員を対象として第6回医学科説明会を平成12年8月12日(土)午後1時30分から中央講堂において開催した。

また，平成14年度入学試験のための第7回医学科説明会は平成13年8月18日(土)午後1時30分から中央講堂で開催した。例年以上の参加者があり盛況となった。

3) 学祖の墓参ならびに学長，教学委員と学生の懇親会

学長，専務理事，教学委員，学生代表が平成12年10月11日(水)に学祖高木兼寛先生の墓参を行なった。墓参後，如水会館で懇親会を開催した。

4) 学生生活アドバイザー

平成12年度から学生生活アドバイザーの制度が発足した。教員が新入生の主として生活面の相談相手となり，助言・指導する。担当は国領校教員および基礎講座教員が中心で教員1名が学生2～3名を受持つ。平成12年度の担当教員は33名である。

5) 演習室の利用

小人数教育用に作られた15室の演習室がテュートリアル教育およびOSCE(客観的臨床能力試験)等を中心に有効に使用されている。授業時間外は学習室として学生に開放しているが，学生の要望もあり午後9時までの利用時間が午後11時まで延長された。

6) 臨床実習における宿泊施設

柏病院で臨床実習(5年生)および選択実習(6年生)を行なう学生を対象に女子には院内寮が男子には学外寮が宿泊施設として確保され，平成13年4月から利用開始された。

7) 第20回国内医科大学視察と討論の会

平成12年9月20日(水)・21日(木)に金沢医科大学(石川県)で開催され，福島統助教授(医学教育研究室)が参加した。

8) 第5回「基本的臨床技能の教育法」ワークショップ

平成12年10月7日(土)～9日(日)に日本赤十字武蔵野短期大学(武蔵野市)で開催され，佐々木英樹助手(循環器内科)が参加した。

9) 第27回医学教育者のためのワークショップ

平成12年11月26日(日)～12月1日(金)に富士教育研修所(静岡県裾野市)で開催され，福島統助教授(医学教育研究室)が参加した。

10) 第2回SP養成者のためのワークショップ

平成12年12月9日(土)～10日(日)に邦和セミナープラザ(名古屋市)で開催され，中田哲也講師(消化器・肝臓内科)が参加した。

11) 第1回Advanced PBL Curriculum Workshop

平成13年1月29日(月)～2月2日(金)にHonolulu(Hawaii)で開催され，福島統助教授(医学教育研究室)，伊坪真理子講師(消化器・肝臓内科)が参加した。

12) Guy's, King's, & St. Thomas 医科大学へ派遣

平成13年3月に柏木秀幸助教授(柏病院・外科)，福島統助教授(医学教育研究室)，古谷伸之助手(柏病院・総合診療部)の3名が教員研修プログラムを立上げるために派遣された。今後の定期的な教員の派遣が検討されている。

13) 3大学学生教育交流会

本学と昭和大学，東邦大学の3校の教学担当者による交流会の第1回が平成11年11月4日に開催され，カリキュラム全般および臨床実習，卒業試験，医師国家試験等に関する話題を中心に継続的な交流が図られている。

第1回平成11年11月4日(木) 東邦大学当番

第2回平成11年12月22日(水) 昭和大学 //

第3回平成12年3月16日(木) 慈恵医大 //

第4回平成12年6月21日(水) 東邦大学 //

第5回平成12年11月24日(金) 昭和大学 //

第6回平成13年5月9日(水) 慈恵医大 //

医 学 科 国 領 校

副教学委員長 田 村 圭 司

6年一貫教育のうち、国領校での教育は1年次から2年次前期までの1年半である。学すべき学問は医学総論Ⅰ・Ⅱ、総合教育Ⅰ・Ⅱ、基礎医科学Ⅰ-1・Ⅰ-2、臨床疫学Ⅰのコースであるが、ユニット基礎医科学Ⅰ-2の一部および臨床疫学Ⅰは西新橋校で行われた。

国領校の各委員会の委員は次の通りである。

教学委員会：田村圭司（副委員長）、高橋知義（副学生部長・1年生担当）、佐藤尚孝（第1,2学年試験実施委員長）、寺坂 治（2年生前期担当）

カリキュラム委員会：村上義和（副委員長）、寺坂 治、白崎嘉昭

コース責任者会議：村上義和

総合試験委員会：佐藤尚孝

第1,2学年試験実施委員会：佐藤尚孝（委員長）、田村圭司、高橋知義、寺坂 治

カリキュラム自己点検・評価委員会：佐藤尚孝

教育施設委員会：高橋知義

学生担当委員会：高橋知義（副委員長）、寺坂 治

学生保健指導委員会：田井久量（副委員長）、吉川 誠、中村 敬、多田信平

学生相談室委員会：高橋知義、寺坂 治

医学情報センター図書館国領分館運営委員会：村上義和、小原 平、佐藤幸一、橋元親夫

教育研究助成委員会：田村圭司

組み替え DNA 実験安全対策委員会：村上義和

本年度の人事異動は次の通りである。

昇任：寺坂 治（生物学）教授（定員外）（平成12年8月1日付）

新任：杉村 宏（社会保障論）、中野裕二（政治学）、奥山修平（科学史）、阿部 潤（英語）、長谷川岳男（ラテン語）以上講師（非常勤）（平成12年4月1日付）、兒島 峰（文化人類学）以上講師（非常勤）（平成12年9月1日付）

退任：神部武宣（文化人類学）以上講師（非常勤）

（平成12年7月30日付）田村圭司（国文学）教授、須藤 昇（心理学Ⅰ）、兒島 峰（文化人類学）、大瀧雅之（経済学）、奥山修平（科学史）、斎藤佑史（ドイツ語）、深澤裕子（日本語）以上講師（非常勤）（平成13年3月31日付）

平成12年度入学式は4月6日（木）に挙行され、103名の新入生を迎えた。1学年在籍者108名、2学年在籍者105名、合計213名が国領校に在籍した。

1年生は4月7日（金）、8日（土）の両日に新入生オリエンテーション、翌週に早期臨床体験（Early Clinical Exposure）、病院見学実習、各学年とのグループ討論等コース「医学総論Ⅰ」の授業が開始された。

本年度より1年生を対象に学生生活アドバイザーを設け、33名の先生方にアドバイザーをお願いした。また、結核予防対策として、1年生108名を対象に、ツベルクリン反応検査（2回法）ならびに陰性者を対象としたBCG接種を今年から開始した。

学生会主催の新入生歓迎会は4月20日（木）に、また、国領校学生会主催の新入生歓迎会は5月17日（水）にそれぞれ開催された。

「慈恵祭」は例年通り看護学科との共催で10月21日（土）、22日（日）の両日、国領キャンパスで開催された。昨年に引き続き、地域の方々に参加を呼びかけたフリー・マーケットの催しもあって、盛り上った大学祭となった。

医学科国領校・看護学科の非常勤教員と専任教員との懇親会が6月1日（木）に開催され、日頃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3日（土）に父兄会の平成12年度春季総会が国領校で行われ、父兄との懇談会には多数の教員が参加した。

なお、5月27日（土）に第17回Teacher Trainingが国領校で開催された。カリキュラム・プランニングをテーマに38名の先生方が参加した。

平成 12 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：栗原 敏（平成 12 年 12 月まで）、川村将弘（平成 13 年 1 月から）

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

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

語演習が組まれている。

4. コースの教育の点検・評価：ECE, 病院見学実習、救急蘇生実習、上級生との交流プログラムについては、医学科教学・カリキュラムニュース No. 65 (2000 年 7 月)、福祉体験実習は同 No. 67 (2001 年 1 月)、重度心身障害・難病医療体験実習は同 No. 70 (2001 年 1 月)、病院業務実習は同 No. 69 (2000 年 11 月)、病院・家庭医・産業医実習は同 No. 68 (2000 年 11 月)に教育内容、学生のレポート、および学生からのアンケートと教育施設からのアンケートの結果を載せ公表している。体験学習では毎年、アンケートの結果を分析し、問題点を抽出し改善を図っている。本年度も在宅ケア実習で単位未取得者があった。実習ガイダンス教育の拡充を検討する必要がある。医学英語では担当教員の不足により一斉授業の形態を多く取らなければならない状況である。学生の医療英語能力獲得のために、少人数教育を進める手立

開講学年	ユニット名	単位数	ユニット責任者	備考
1 年次	新入生オリエンテーション	1	栗原 敏	
	Earl Clinical Exposure (救急蘇生実習、上級生との交流プログラムを含む)	1	梅沢 祐二	
	病院見学実習			
	医学総論 I 演習－医学概論	1	岡村 哲夫	
	医学総論 I 演習－グループスタディー	1	大野 典也	
	福祉体験実習	1	高橋 知義	学外実習
2 年次	医学総論 II 演習－医史学	1	村上 義和	
	医学英語 I 演習	1	大野 典也	
	重度心身障害・難病医療体験実習	1	福島 統	選択学外実習
3 年次	医学総論 III 演習－グループスタディー	1	福島 統	
	医学英語 II 演習	1	阿部 俊昭	
	在宅ケア実習	1	福島 統	学外実習
4 年次	医学総論 IV－医師・患者関係、面接	1	伊坪 真理子 川村 哲也	
	医学英語 III 演習	1	阿部 俊昭	
	病院業務実習	1	北原 健二	
4・5・6 年次	病院・家庭医・産業医実習	1	望月 正武	選択学外実習

てを考えていく必要がある。医学総論演習では、problem solving やコミュニケーション能力の獲得を目指しているが、ここでも担当教員の不足が問題となっている。さらに、1年次から4年次に続くユニットとしての特性（連続性）が十分には生かされていないとの反省がある。1年次から順次、問題解決・コミュニケーション能力を積み上げていくような structured curriculum を構築していくことが求められている。現在、これら問題は平成14年度以降カリキュラム策定にあたり、検討が開始されている。

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：コース総合教育も一般的意義は、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」の3ユニットによって構成されている。

開講ユニットとその概要：

- 1年次 「数学」2単位必修：微分積分，線形代数
「語学」：日本語（2単位必修），英語（2単位必修），独語・仏語（4単位選択必修）
「人文・社会科学」6単位以上選択必修：哲学，倫理学，歴史学，日本文学1，文化人類学，心理学1，心理学2，政治学，法学，経済学，社会学，社会保障学，社会福祉学
- 2年次 「語学」：英語（3単位必修），英語・独語・仏語・羅語（1単位選択必修）
「人文・社会科学」2単位以上選択必修：日本文学2，欧米文学，現代法論，現代社会論，教育学，科学史

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

1. コース名：基礎医科学 I-1, I-2
2. コース責任者名：馬詰良樹
3. コースの教育活動内容：第1学年（基礎医科学 I-1）と第2学年前期（基礎医科学 I-2）に，以下

のユニットで教育活動を行った。

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

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

1. コース名：基礎医科学 II
2. コース責任者：栗原 敏（平成12年12月まで。平成13年1月から川村将広）
3. コースの教育活動概要：コース基礎医科学 II は2年生を対象として，西新橋校において，平成12年10月2日から平成13年2月2日の間に行われた。本コースは以下のユニットから構成されている（括弧内はユニット責任者）。カリキュラムオリエンテーション（栗原 敏），生体と薬物（川村将広），自律神経系（木村直史），血液・造血系（小林正之），呼吸器系（木村直史），消化・吸収系（栗原 敏），生殖器系（川村将広），感覚器系（馬詰良樹），泌尿器系（堀 誠治），中枢神経系（体温調節含む）（木村直史），循環器系（栗原 敏），形態系実習（山下 廣，サブユニット責任者；石川 博，國府田稔），機能系実習（村上安子，サブユニット責任者；川村将広，馬詰良樹，栗原 敏）。

このコースでは基礎医学分野の中の，解剖学，生理学，薬理学を統合して，臓器あるいは機能別に学習することが教育目標となっている。また，これらの講義と関係がある実習を行い，知識の伝授だけでなく実習を通して，知識がどのようにして得られたかという過程も学んだ。評価は総合試験，実習評価，および口頭試験により行われた。総合試験は形態系実習の認知領域に関係する試験を含む900点満で採

点し、60%以上の得点をもって合格とした。口頭試験は1ステーションに教員2名を配置し、4ステーションの評価を総合して判定し、300点満点で60%以上の得点を持って合格とした。形態系実習と機能系実習はそれぞれ200点で評価し、各ユニットは40%以上、形態系、機能系実習の合計として60%以上の得点をもって合格とした。

4. コースの教育活動の点検・評価：基礎医科学IIのシラバスを作成して、学生、教員に配布した。学生からも好評を得た。教育内容が多いので、短期間に集中して教育するには無理がある。今後、余裕を持たせるカリキュラム作成が必要である。総合試験問題と解答を公開しているのので、毎年、得点率が上昇している。評価として多肢選択問題を中心とした総合試験の評価が現状でよいか検討が必要である。なお、本年は複合的な長文問題を出題した。試験委員会の新たな試みであり評価したい。

1. コース名：臨床疫学

2. コース責任者：田嶋尚子

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

2年生は、一般目標(GIO)を、根拠に基づく医療(Evidence-based medicine)の遂行に必要な基本医学統計学の知識を深めるとした。その行動目標(SBO)は、1. 基本医学統計学の理解と実践(医学統計に必要な基礎知識の習得など5項目)とし、90分×15回の演習を行った。

3年生は、一般目標(GIO)を、1. 将来、根拠に基づく医療(Evidence-based medicine)を実施できるよう基本医学統計学の知識を更に深める。2. 高度に進歩した情報社会にあつて、医療情報学を理解する。3. 医学におけるインターネットの位置づけと有用性を理解する。の3項目とした。その行動目標(SBO)は、1の関連7項目、2の関連9項目、3の関連3項目とし、90分×30回の演習を行った。

4年生は、一般目標(GIO)を、1. EBM(Evidence-based medicine)の考え方とプロセスを理解する。2. EBM実践に必要な臨床疫学の基本概念を理解する。3. 将来科学的な臨床研究が行えるよう、疫学的手法、研究計画立案、解析法を理解するの3項目とした。その行動目標(SBO)は、3主題に関連するパイアスと交絡、文献の批判的吟味の理解など5項目とし、90分×15回の演習を行った。

4. コース教育活動の点検・評価：EBM実践には

統計学的素養が不可欠である。SAS・医学統計学教育に関し、学生の授業前後の反応は、統計パッケージSASが使える、t検定ができる、F検定ができるなど、いずれも出来るようになったが、半数以上のものが充分使いこなせないとっており、短期間での習得は困難である。学部学生、大学院生、医局員での系統的教育も重要であろう。また、文献の批判的吟味、情報検索などに関しては学生の英語力の低さが露呈した。医学英語の充実を図る必要がある。インターネット、プレゼンテーションなどに関しては学生の興味も理解が高かった。授業内容とその進め方などには学生からの意見も採り入れ、検討を加えている。

1. コース名：臨床基礎医学

2. コース責任者：羽野 寛

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

このコースは一般目標に掲げられているように、基礎医学と臨床医学を結ぶ、橋渡的な役割を担ったコースである。すなわち生体の正常構造、機能を学んだ学生が、その知識を基に疾病の原因、成立機序、疾病による機能・形態変化、病態など疾病に直接関わる部分のみならず、疾病の個体への影響、ヒトの行動の心理的基礎、医療の社会的側面など、疾病理解に関わる幅広い基本的教育が、講義、実習を通して行われた。座講、実習の具体的な内容構成にも大きな変動は無く、内容の深化を目指して行われた。特に実習に関しては、講座のスタッフを動員し、学生との対話を重視して、座講では得られない実証を重視する教育が行われた。症候学演習も、多くの教員の協力のもとに今年も実施された。評価に関しては、総合試験、口頭試験、実習試験の3つによって行われた。総合試験は前期、後期に分割し、それを総合して最終的評価を行った。口頭試験は一回のみで独自に評価した。実習の評価はユニット毎に行われた。来年度に向けて、シラバスの作成が計画され、各講師に原稿を依頼した。

4. コースの教育活動の点検・評価：座講、実習を

通して、各講師が講義の質を高めるべく努力がなされてきているが、なお自己点検を重ねていく必要があるであろう。特に座講に関して学生の出席率が低く、個体、疾病の理解に関する基礎学力の低下が懸念される。

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

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

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニット毎に出席をとり, 講義内容はプリントを配布した。出席は初めの頃はよかったが徐々に減少した。評価は学年末に行う MCQ 100 問 (200 点) と論述 10 問 (200 点) を各ユニットのコマ数に応じて出題した。平均点 60 点未満の者に再試験を実施したが, 再試験受験者の多くは出席率の悪い学生で, 特に論述試験で顕著に認められた。病理学, 免疫学は平行して行われ, 臨床医学は学んでいないため学生の講義内容の理解力が悪いように思えた。

1. コース名：社会医学 II

2. コース責任者：清水英佑

3. コースの教育活動概要：講義 7 ユニットおよび演習よりなる。各ユニット名とコマ数は (1) 産業衛生 <6>, (2) 食品衛生 <3>, (3) 社会福祉・社会保障 <4>, (4) 医療法規 <2>, (5) 医療事故 <4>, (6) 突然死 <4>, (7) 死体検案 <2>, (8) 演習 <10> である。このコースは臨床医学を学ばなければ理解できないもの, 医師法や死亡診断書, 医療事故, 社会福祉・社会保障など卒業後直ちに应用のきくも

の, もちろん国試とも関係するものなどをユニットとしている。但し社会医学全体としては 3 年生で学んだ社会医学 I と合わせてコースが終了するものである。演習は岡村学長の医の倫理, 産業医学のケーススタディー, 死亡診断書の書き方等であった。

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

1. コース名：研究室配属

2. コース兼任者：大川 清

3. コースの教育活動概要：コース研究室配属は小人数を基本グループとして, 学生の自主的学習態度と研究態度を滴養することを目的として, 医学研究の現場で (臨床, 基礎を主体とする研究室) 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。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。

本コースは小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。また, 基礎医科学 I, アドバンス, 基礎医科学 II, 臨床基礎医学そして社会医学各講義, 実習の同一線上に位置し各学生にとっては基礎医学関連各コースの総仕上げの意味もある。

4. コースの教育活動の点検・評価：

評価：学生の評価はユニット責任者が統括して, 合否判定で評価した。判定の根拠は各研究テーマ別の直接の指導者に第一次の評価を依頼している。その評価基準は 1. 出席状況。2. 研究態度。3. 研究過程での討論, 議論への参加状況。4. 研究成果 (レポート)。である。以上の評価基準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 12 年度は医学科 3 年生研究室配属のためにお忙しい中 35 施設 97 名, 内, 臨床医学講座 8 と多くの研究員の参加協力を得た。平成 12 年度医学科 3 年生「研究室配属成果報告書」を次年度受講学生の参考資料とするため 4 月までには作製して,

広く学内各位並びに学生に閲覧可能にした。報告書は学術論文形式を踏襲し、表題、目的、方法、結果、考察の順に記載されそれぞれかなり質の高いものも報告されている。発表は成医会、その他の研究会などで、学生が演者あるいは連名で発表され、活発な討論もあった。今後研究室配属はカリキュラムの性格上学生、教員の双方にとって参加型の物であるとのコンセプトから、常にコース責任者は新鮮で魅力的かつ斬新なコース運営のアイデアを公募に盛り込む努力が必要である。その為にコース責任者は惰性での運営を極力避ける意味でも数年単位で交代するのが特にこのコースでは妥当と考えている。この見地から3年間コースの責を負った大川から次年度は微生物学2益田教授にコース責任者のバトンタッチを予定し運営の新鮮さと更なる工夫のもと魅力あるコースに生まれ変わると共により有効な少人数教育のため努力して頂く事が予定されている。

1. コース名：臨床医学 I

2. コース責任者：望月正武

3. コースの教育活動概要：疾病の原因、病態、診断、治療、予後などに関する知識を身に付けるとともに、病理学的診断、各種診断法（身体検査、画像診断、臨床検査、内視鏡診断）、救急蘇生法、輸血、リハビリテーションの基本的技能を修得するコースである。講義は従来行われていた病理学各論、内科系科目、外科系科目を「循環器」、「呼吸器」、「消化器」、「肝・胆・膵」などと臓器・機能別に編成した22のユニットを中心に行われ、実習は診断学、外科学入門、病理学各論、画像診断、救急蘇生、リハビリテーション、臨床検査、内視鏡、輸血について実施された。臨床疫学講義と臨床医学演習（チュートリアル）も2年目となり徐々に浸透してきている。臨床医学演習は複数の領域に関係するトピックを主題として、各種疾患の病態生理と治療法をチューターの支援をうけて学生が自主的に学習することを目的としたものである。

チュートリアルシステムについてはその普及に努めているが、まだ現場の医師に完全に浸透するには少し時間が必要である。診断学実習では手引き、カルテの記載用語集、実習手帳、シラバスを配布して学習の便を図っている。シラバスは上級生からも配布の要望が多い。

4. コースの教育活動の点検・評価：各科別の系統講義から臓器・機能別ユニットによる講義に移行して5年目となり、学生、教員双方に戸惑いが薄れてきたようである。しかし依然重複、欠落等ユニッ

ト内の不統一も指摘されている。またユニット内の病理、内科系、外科系の各コマ数配分にも問題がないわけではなく、全体的なコマ数の不足という問題点も念頭に入れた改善が望まれるところである。学生の評価、チューターの評価は今後の重要な問題として残る。さらにしばしば教員側から指摘されることは講義への学生の出席者が少なく学力の低下が懸念されている。臨床医学演習ならびに実習は概ね好評である。最後に臨床医学の基礎知識を習得出来る系統講義のあり方も今後検討が必要である。

1. コース名：臨床医学 II

2. コース責任者：細古龍男

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

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

4. コースの教育活動の点検・評価：各科実習の点検・評価について9月2日、5年生と各診療科の臨床実習責任者を集め中間報告会を行った。学生には前期実習についての感想文を提出させるとともにアンケート調査を行い、臨床実習の改善の資料とした。全般的には学生の満足度は一応の水準に達しているように思われるものの問題点は数多くある。

カリキュラム上の問題でもあるが、内科では学生が実習出来ない診療科が生じてしまう。この点に関

しては学生からも不満が聞かれるが、一方で診療科を全て回ることによって各診療科での実習期間がこれ以上短縮されることは適切とは思わない。本コースでは主治医と学生が接することも大きな特長と考えているからである。参加型実習の導入を進めるためには、主治医と学生が緊密な関係を築く必要があるため一つの診療科の実習期間は現行でも不足している印象がある。また、本コース実習期間中に形成評価を行うことも必要かもしれない。たとえば、POMRによるカルテ記載は各科の教育目標の一つではあるが、本コース終了までに学生が十分習得できている訳ではない。この問題の解決にはカリキュラムの見直し改革が必要と思われる。4年までに習得してあるはずの知識や基本的な技能が十分でないこと、各科毎の評価の統一した基準がないことなど今後解決すべき問題であろう。

1. コース名：臨床医学 III

2. コース責任者：黒澤博身

3. コースの教育活動概要：本コースは、5年生臨床実習、6年生選択実習後の8月末から11月初めにかけて行われる臨床医学についての講義、演習から成っている。実習・演習としては、病理示説と症例演習（ケーススタディー）があり、講義としては臨床各科から重要項目を取り上げている。6年間の最後のまとめとして開講している。なお、全人的医療としての救急医学はこの時期のまとめて講義を行っている。

4. コースの教育活動の点検・評価：4年生で臨床系統講義を通し、臓器・機能別の知識を得て、5年生、6年生前期で臨床実習を行った段階で、全人的医療としての救急医学を講じることは意味があると考えられる。病理示説、ケーススタディーでは、症例をもとに問題解決型の学習を目指しているが、学生は国家試験、卒業試験が目の前に迫っているためか、症例を基盤にした問題解決型学習の意義が十分には理解されていないと思われる。同様のことは、講義系でも問題にされている。6年生の段階では、学生一人ひとりの能力に大きな相違があり、一斉授業での利点が活かされていない可能性がある。授業アンケートの結果でも、講義に関しては、3分の1の学生は講義に満足しているが、3分の1は易し過ぎるとし、残りの3分の1は難し過ぎるとの結果が示されている。今後の問題として、6年生の9月、10月にどのような教育内容を準備し、どのような教育方法でそれを提供するべきかを根本的に考え直し時期に来ているのではないだろうか。

1. コース名：選択実習

2. コース責任者：山崎洋次

3. コースの教育活動概要：学生の自主性を伸ばさせるとともに、医学教育における多様性を付与するために6年生を対象として、1 phase 3-4週とする「選択実習」を4月-7月間に4 phase（1-3 phaseが4週、最後の4 phaseのみ3週、合計15週）実施するコースとして実施された。昨年度までは3 phase、12週で行っていたが、教員、学生双方から好評なことから、夏季休業までは選択実習期間とするほうが区切りとして適切と判断されたため15週となった。選択の対象となる科目は本学附属4病院の56の臨床各科ならびに9研究部門であり、定員は1 phaseあたり上限3名と規定している。この他国内においては厚生省の臨床研修指定病院またはこれに準ずる病院、国外においては大学附属病院または大学関連病院としている。学内の科目については5年次秋に選択志望科の申請を受け付け、希望者が定員を上回る場合には抽選により配属を決定している。学外施設については学生自身が実習希望施設と連絡をとり、当該施設の内諾を受けた者を審査した上で最終許可を与えている。このような申請、審査、許可等の実務は「選択実習委員会」が担当しており、特に海外での実習については安全面を中心に教育、指導を行っている。

この選択臨床実習は5年次の臨床実習よりも参加型実習の側面を強化したもので、クリニカルクラークシップに則り実施している。医行為も厚生省のガイドラインの水準 III まで一部踏み込んで実施している。また科目によっては同時期に病棟に配置される5年生に助言を与えるようにも指導している。評価は指導教員のコメントを添付した上で知識、技能、態度、レポートについて実施しており、総合評価が4段階評価で最下位の者を不合格としている。海外も含めて学外施設での実習に際しても学内と同様の評価を当該施設に依頼している。

4. コースの教育活動の点検・評価：学生を対象とした「選択実習」事後アンケート調査の結果（回答数106/110、回答率96.4%）では、とても有意義35.8%、有意義59.4%、あまり有意義でない8.4%、無意味0%であった。また実習期間については長過ぎる17.0%、ほぼ適当79.2%、やや少ない3.8%、少な過ぎる0%、今後も選択実習を続ける価値があるかについては価値がある92.5%、あまり価値がない1.9%、廃止すべき2.8%、よくわからない3.8%と好評であった。しかし一方実習科に受け入れ人数制限があり、必ずしも希望の科の科を選択できない。実

習科によって指導医の対応が異なるなどの指摘もあった。海外での実習希望者数の増加がみられることから、国際性の向上とともに低学年に実施される

外国語や医学英語の学習意欲の向上にも益するものと期待している。

看護学科

学科長 齋藤 禮子
教学委員長 小玉 敏江

1. 各種委員会の構成

各種委員会の委員は、新任および留任を含めて次のようである。

教学委員長：小玉敏江

教学委員：深谷智恵子

：櫻井美代子

：芳賀佐和子

学生部長：深谷智恵子

図書委員会：委員長 小玉敏江

学生保健指導委員会：委員長 芳賀佐和子

臨床実習委員会：委員長 櫻井美代子

実習室運営委員会：委員長 濱中喜代

本学科においては学年担当として学年担当アドバイザーを置いている。

1 学年担当 櫻井尚子

2 学年担当 出口禎子

3 学年担当 濱中喜代

4 学年担当 河野洋子

なお、看護学科の課題を検討するために、次の委員会を継続させた。

カリキュラム検討委員会

：委員長 小玉敏江（平成12年4月－12月）

芳賀佐和子（平成13年2月－3月）

研究委員会：委員長 深谷智恵子

さらに、平成12年10月には、次の2つの委員会を発足した。そのうちの10周年に関する委員会は、平成13年に看護学科が開学して10年目を迎えるため、記念行事の準備のためである。

10周年記念行事委員会：委員長 芳賀佐和子

看護学科自己点検・評価委員会：委員長 深谷智恵子

2. 入学式およびオリエンテーション

平成12年度の入学式は、西新橋校で、医学科と合同で行われた。その後、国領キャンパスに移動して、父母へのオリエンテーションおよび父母、新入生との懇談会が行われた。

新入生へのオリエンテーションは、4月10日(月)

～14日(金)の5日間で、そのうち10日(月)、11日(火)の2日間は、新1年生と在學生、教員との交流をはかり、新年度に向けての意欲の向上をはかることを目的に、埼玉県国立婦人教育会館において研修を行った。一泊研修を含めたオリエンテーションは3年目でその評価まづまづであるが、次年度の内容に反映させることとなった。

3. 看護学科1・2年生の一般教育履修状況

① 1年生

自然科学系科目：12単位の必修科目を28人全員が履修した。

人文・社会学系科目：10単位以上の履修を必要とする人文・社会学系の選択科目は20科目あり履修者の多い順では、5科目の選択履修者が25人、4科目が2人、6科目が1人であった。なお、音楽の履修者は26人であった。医学科と共修の「日本文学2」は20人、「社会学」は20人であった。

② 2年生

自然科学系科目の履修は1年生で修了した。

人文・社会学系の社会福祉(医学科と共修)は、看護学科では必修指定であり、32名全員が履修した。

4. 専門教育科目の進行状況

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

看護学演習は、選択科目として3年生に開講している。成人、老人、精神、小児、母性、地域看護学の、6つの演習科目の中から1科目以上選択と規定している科目である。

5. 見学実習、実習等

① 見学実習

看護学概論学習の一環として、平成12年7月21日(金)8時～12時の4時間、慈恵医科大学第三病院看護部の協力を得て、1年生28人が見学実習を行った。看護学科教員5人が同行した。

② 基礎看護実習 I

2年生(8期生)にとっての最初に臨床実習である基礎看護実習(1単位)を平成12年9月26日(火)～9月30日(土)の5日間、慈恵医大本院看護部の協力を得て行った。2年生32人を6グループ編成とし、看護学科教員7人が同行して指導した。

③ 基礎看護実習 II

2年生(7期生)の基礎看護実習II(2単位)を、平成13年2月19日(月)～3月2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32名を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 成人看護実習 I

3年生(7期生)の成人看護実習を平成12年10月16日(月)～10月27日(金)の2週間、慈恵医大第三病院看護部の協力を得て行った。学生34人を6グループ編成とし、看護学科教員8人が同行して指導を行った。

⑤ 老人看護実習

3年生(7期生)の老人看護実習を、平成13年1月15日(月)～1月19日(金)の5日間、8カ所の老人福祉施設で行った。看護学科教員5人による指導を行った。

⑥ 領域別看護実習

4年生(6期生)の各領域看護実習である成人・老人・精神・小児・母性・地域看護実習を、平成12年

4月17日(月)～平成12年10月13日(金)まで夏季休業をはさんで行った。4年生35人を6グループに編成し、1グループ5～6人とした。各グループに1～2人の教員が担当し実習指導を行った。主な実習施設は慈恵医大第三病院で、その他、本院、地域の保健施設、およびその他の施設において行われた。

⑦ 総合実習

4年生(6期生)の総合実習が平成12年10月30日(月)～11月10日(金)の2週間実施された。看護の7領域で11の実習場を準備し、配置は学生の選択とした。

主な実習施設は慈恵医大第三病院、本院、地域の諸施設であった。

6. 卒業研究

4年生(6期生)の卒業研究が平成12年11月13日(月)～平成13年1月12日(金)の期間に実施された。平成13年1月13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12年9月22日(金)に2年生(8期生)32人の戴帽式を行った。学生は、オリジナルの「誓いのことば」を述べて、看護婦を目指しての新たな一歩を踏み出した。

大 学 院

大学院委員長 栗原 敏
委員 戸田 剛太郎

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

修業年限は、4年である。本年度も例年のごとく第1年次は基盤的な教育期間である。研究を進める上で、どのような技術があり、これをどのように利用すればよいかを体得する期間として、共通カリキュラムと選択カリキュラムを行っているが、共通カリキュラムについては見直し、今年度の共通カリキュラム期間を1ヶ月強に短縮、また、共通カリキュラム自体を選択制とし、研究を早期に開始出来る体制にした。2年目以降は、研究主題にふさわしい指導者の

もとで研究に従事し、高度の研究能力を養う。

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

1. 平成12年度入学者選抜および入学生

1) 入学試験

第1次募集：

出願期間：平成11年7月12日から8月14日

試験日：平成11年9月4日に小論文および外国語試験（英語）、午後面接が行われた。

第2次募集：

出願期間：平成12年1月6日から1月31日

試験日：平成12年2月26日に小論文および外国語試験（英語）、午後面接が行われた。

なお、今年度より本学指定の健康診断書を提出させ、従来の身体検査を廃止した。

2) 募集人員は定員である66名である。

3) 入学生および派遣科：

平成12年度の入学者は合計20名となった。平成12年度大学院1年生の氏名および派遣科、選択カリキュラムの再派遣科および履修テーマは表1の通り

平成12年度 大学院1年生選択カリキュラム履修テーマ一覧

氏名	派遣教室名	履修テーマ	再派遣教室名	再派遣指導教員
吉田 衛	整形外科学	骨成長ならびに軟骨変性における軟骨マトリックスのコラーゲン代謝		
上原 里程	小児科学	総合診療にかかわるスキルの修得 common health problemsの対処法に関する研究	自治医科大学 地域医療学	梶井英治教授
吉田 健	内科学	自己免疫性疾患における免疫学的基礎研究	分子免疫 研究部門	斎藤三郎講師
炭山 和毅	外科学	縦隔内臓器及び肝臓の高次元画像による診断と治療支援	高次元医用画像 工学研究所	鈴木直樹助教授
川浪 大治	内科学	ポリアミン調節因子アンチザイム欠損細胞の樹立とその解析	生化学第2	松藤千弥助教授
中川 清隆	麻酔科学	超音波照射による神経伝導制御脳循環モニタリング	ME研究室	古幡博助教授
田中圭一朗	外科学第1	腫瘍細胞と宿主間質間相互作用の解析	解剖学第2	石川 博教授

氏名	派遣教室名	履修テーマ	再派遣教室名	再派遣指導教員
中村 晃士	精神医学	思春期・前思春期症例の病態と家族	環境保健医学	清水英佑教授
遠藤 彰	内科学	スフィンゴシント燐酸による血管内皮細胞の増殖制御	国立国際医療センター臨床病理	松田道行部長
天野 克之	内科学	各種肝疾患における免疫反応調節物質の遺伝子多型の解析	悪性腫瘍治療研究部門	本間 定講師
坂本 昌也	内科学	心血管内分泌学における分子生物学的研究	東京大学循環器内科	小室一成教授
西岡真樹子	放射線医学	マルチスライスCTと比較したMRIの微細病変の有用性と適応について	環境保健医学	清水英佑教授
山崎 弘二	内科学	P2X レセプター-の強制発現系を用いた機能の解析	薬理学第1	川村将弘教授
伊藤 吉賢	整形外科学	GSTを基盤とした細胞障害性発生のメカニズムの解析	生化学第1	大川 清教授
野呂 拓史	外科学第1	消化器癌の遺伝子治療	日本医大第2生化学	島田 隆教授
栗山 源慎	内科学	下垂体腫瘍細胞の分子生物学的研究	東海大学病態診断病理学	長村義之教授
西野 多聞	小児科学	造血幹細胞への遺伝子導入実験	遺伝子治療研究部門	大橋十也講師
小川 智生	微生物学第1	HIV 脳症の病態解明とその治療薬の検索		
武田 有啓	外科学第2	樹状細胞を用いた抗腫瘍免疫について	悪性腫瘍治療研究部門	本間 定講師
高木 祐子	皮膚科学	Dendritic cellを用いた melanoma の免疫治療について	悪性腫瘍治療研究部門	本間 定講師

である。

2. 平成12年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成12年度大学院1年生の入学式は、平成12年4月3日(木)に行われ、4月4日から5月12日まで、5週間にわたって共通カリキュラム(実験動物施設、アイソトープ実験施設、分子細胞生物学研究部門、分子神経生物学研究部門、遺伝子治療研究部門、分子遺伝学研究部門、悪性腫瘍治療研究部門、分子免疫学研究部門)が実施された。そして、この期間に派遣された科のスタッフとよく話し合い、選択カリキュラムを決定する際の参考とした。

2) 選択カリキュラムは、5月15日より、平成13

年3月末日まで再派遣科およびDNA医学研究部門において実施された。この期間は、基礎医学教室のスタッフの研究を協力する形で履修したり、小論文を作成するなどして研究に取り組む基本的な姿勢を身に付ける教育期間である。2年次以上の大学院生は、それぞれ基礎医学系研究施設において研究主題のもとに研究を行った。

3) 平成12年5月11日に、大学院1年生と大学院委員および共通カリキュラム指導教員との懇談会を東京プリンスホテルで開催した。

4) 共通カリキュラム期間中、毎週金曜日に、学内の講師によるセミナー(特別講義)が次の通り開催された。(表2)

平成12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7日(金)午前	岩城 隆昌助教授	実験動物施設	動物検体測定上の注意点および動物実験と法規制に関する講義
4月14日(金)午前	松藤 千弥助教授	生化学講座第2	翻訳リコーディングとアンチザイム
4月14日(金)午後	鈴木 直樹助教授	高次元医用画像工学研究所	高次元画像を用いた新しい医療
4月21日(金)午前	衛藤 義勝教授	小児科学講座	遺伝病の治療(遺伝子治療を含む)

月 日	氏 名	所 属	演 題 名
4月21日(金)午後	山田 尚助教授	DNA 医学研究所 分子遺伝学研究部門	分子生物学的にみた抗腫瘍薬の作用
5月12日(金)午前	大野 典也教授	微生物学講座第1	Medicine2005/近未来の医学
5月12日(金)午後	戸田剛太郎教授	内科学講座大学院委員	基礎から臨床へ：自己免疫性肝炎の研究から

3. 平成12年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成12年度に大学院委員会および研究科委員会において、審議あるいは報告したものは、次の通りである。

1) 学位論文審査は、学位請求論文審査施行細則(昭和62年9月28日制定)により、大学院委員会における論文審査を経て、研究科委員会において審議のうえ投票により決定している。平成12年度における審議件数は大学院12件、論文審査87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12年度に2回実施した。第1回(通算25回目)は5月27日に行われ受験者24人、合格者20人(83.3%)であった。第2回(通算26回目)は10月21日に行われ受験者30人、合格者27人(90.0%)であった。

3) 平成12年度の学内・学外共同研究費補助について審議した。(詳細は学内・学外共同研究欄)

4) 平成12年度と同窓会振興基金による海外派遣助成は、柴 浩明(外科第2, 大学院3年)、水野泰孝(小児科, 大学院3年)、川田雅昭(環境保健医学, 大学院4年)3氏に交付された。

5) 平成12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10人に交付した。(表3)

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

おわりに

11年度より大学院生であっても研究が一段落し論文の目途がたった者が診療に携わる事が出来るリサーチレジデント制度を開始し、12年度に4名を附属病院医師人事委員会へ申請した。また、今年度より入学試験の時期を見直し2回実施することとした。

平成12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
3-1解剖学第1	解剖学第1	中尾 誠利	大腸より腰椎仙椎方向に流れるリンパ流路の同定	54万円
3-2生化学第2	生化学第2	ハンチウオヴィットマッシュ	Polyamine regulation system in Zebrafish (Danio rerio)	60万円
3-3微生物学第1	国立遺伝学研究所 発生遺伝研究部門	岩波 将輝	神経形成におけるFGFシグナルの遺伝学的解析	56.5万円
3-4内科第1	悪性腫瘍 研究部門	入江 正紀	癌細胞と樹状細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍免疫療法の開発 特に自然発症肝癌に対する融合細胞の効果の検討	55万円
3-5内科第3	生化学第1	大川 豊	ユビキチン化ヒストンH2A-限定分解酵素の同定とそのcDNAクローニング	59万円
3-6小児科	熱帯医学	水野 泰孝	熱帯熱マラリア原虫におけるビタミンA代謝機構の解明	562,450円
3-7外科第2	遺伝子治療 研究部門	柴 浩明	肝細胞癌へのsuicide gene導入における原発性肝癌の治療	59万円
3-8産婦人科	生化学第2	矢内原 臨	卵巣癌におけるアンチザイム遺伝子の発現異常の解析	60万円
3-9産婦人科	分子免疫学 研究部門	近藤 真帆	自然流産モデルマウスを用いた妊娠維持機構におけるIDO関与の検討	623,500円
3-10形成外科	解剖学第1	中村 晶子	皮弁の血行に関する解剖学的検討	55.5万円

医学情報センターの年間報告

センター長 清水英佑

助教授：裏田 和夫

図 書 館

1. 年間実績

A 図書館（西新橋）

1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末総数	年間増減	
和	洋	和	洋		増	減
54,028冊	38,297冊	49,707冊	85,004冊	227,036冊	3,766冊	5,486冊

カレント誌	
和	洋
745種	499種

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製本費	
			金額	冊数
15,220,463円	63,379,537円	78,600,000円	4,822,112円	1,677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	
11,231冊	99,643	5,887	103,821	891,283	2,803件

*CD-ROM 検索数（内挿）は利用記帳された数のみ

2. 主な事項

1) 図書館システムの導入

(株)リコー社による図書館システム「リメディオ」の導入を決定し、大学の認可を得た。これに伴い、平成13年4月から図書貸出のコンピュータ化と大学

ネットワークを介した図書館所蔵資料検索を開始することを目標に、システム企画課の協力のもとにデータ項目の検討、所蔵資料データの入力など、準備作業を行った。

2) Ovid Online の学内ネットワーク提供
文献データベース MEDLINE に加えて EBM 実

践に有用な複数のデータベースを有し、また主要な医学・看護学雑誌のフルテキスト・パッケージも有する Ovid Online の導入がなされた。当初は図書館内で提供していたが、システム整備に伴い3月より学内ネットワークを介して学内全域に提供を開始した。

3) 看護専門学校図書室への協力

4つの看護専門学校が収集した図書整理の担当を開始した。

3. 原著論文・著書

(原著論文)

- 1) 阿部信一, MLA 総会でのポスター発表とそこで見たアメリカ医学図書館の動向, 医図書館 2000; 47(3): 308-12.

(著書)

- 2) 田部井香織, PubMed による MEDLINE 検索法, 津谷喜一郎, 山崎茂明, 坂巻弘之 編, EBM のための情報戦略: エビデンスをつくる, つたえる, つかう, 東京: 中外医学社, 2000; p. 119-36.

(その他)

- 3) 阿部信一, MeSH 入門: PubMed を活用する

ために, ほすびたるらいぶらりあん 2000; 26(1): 45-51.

- 4) 阿部信一, 裏田和夫, 磯野 威(公衆衛生院), EBM を指向した保健医学情報の流通における課題と可能性, 平成 12 年度厚生科学研究「日本における EBM のためのデータベース構築および提供利用に関する調査研究」報告書, p. 108-16.
- 5) 細矢敬子, 「病気を診ずして, 病人を診よ」原点にかえろう—今, あなたは何をすべきか—現状の問題点と今後: 環境の変化による対応—13: 医学情報センター, 慈恵医大・附属病院職員雑誌 2000; 19: 67-71.
- 6) 北川正路, 岩浪恒平(国際医療団), 山口直比古(東邦大), 東南アジア医療情報センター(SEAMIC) の医学文献情報活動とヴェトナムで開催されたナショナル・グループ・トレーニング・コース, 医図書館 2000; 47(3): 303-7.
- 7) 裏田和夫, 臨床医の情報ニーズと医学図書館員の役割, 厚生科学研究「日本における EBM のためのデータベース構築および提供利用に関する調査研究」報告書, p. 5-18.

国 領 分 館

分館長: 小玉 敏江

1. 年間実績

1) 蔵書冊数

単 行 書		雑 誌		年度末総数	年 間 増 減	
和	洋	和	洋		増	減
1,808 冊	169 冊	249 冊	130 冊	88,302 冊	2,356 冊	477 冊

カ レ ント 誌

和	洋
251 種	62 種

2) 図書購入費および製本費

単行書購入費	雑誌購入費	計	製 本 費	
			金 額	冊 数
7,941,532 円	4,678,468 円	12,620,000 円	409,150 円	379 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
7,659 冊	1,768 件	738 件

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	602
	鋳型・乾燥標本	238
	バック標本	6
	包埋標本	15
	法医学標本	28
	生薬標本	229
	医動物標本	501
	樋口卵巣腫瘍コレクション	318
標本供覧室	液浸標本	46
	鋳型・乾燥標本	28
	歴代教授剖検模 型	71
	疾患装具モデル	11
	疾患装具モデル	56
	四肢立体モデル	13
モデル標本室	発生学モデル	83
	人体模型	9
	中枢神経模型	1
合 計		2,555

2) 新規標本製作数

プラスチック標本	55点
アクリルプラスチック液浸標本	30
修理標本	35
合 計	120

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	1,528本	-390本*
ビデオディスク (LD)	11組	—
スライド・テープ	103組	—
スライド	422組	17組
16mmフィルム	36本	—
学習用ソフトウェア		
CD-ROM版	7組	—
フロッピーディスク版	4枚	—
語学教育用プログラム		
CD-ROM版	19枚	—
カセット・テープ	212本	—
レントゲンフィルム透かし絵	71冊	—
医学図譜集	8冊	—
標本プレバラート (ケース)	1	—

*廃棄処分

4) 所蔵機器数

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

2. 主な事項

1) 総合展示の開催

1月23日より2月1日の間、年度末で定年退任さ

れる鈴木博昭教授（内視鏡部）に担当を願い、テーマ「内視鏡—現在・過去・未来—」のパネル展示を行った。

史 料 室

1. 年間実績

	利用者数		合 計
	学 内		
展 示 室 資 料 閲 覧	学 内	118 名	516 名
	学 外	398 名	
資 料 貸 出	学 内	6 件	6 件
	学 外	0 件	
資 料 検 索	学 内	1 件	15 件
	学 外	14 件	

写 真 室

1. 年間実績

1) スライド作成数

	X-P 線画	摘出標本	患者病変部	顕微鏡写真	電気泳動	その他	公式行事	計
件 数	3,660 件	9 件	11 件	38 件	7 件	14 件	22 件	3,761 件
ネ ガ	456 枚	46 枚	0	38 枚	25 枚	0	0	565 枚
ス ラ イ ド	732 枚	0	0	0	0	0	0	732 枚
ポ ジ	72 枚	0	0	0	0	0	0	72 枚
カラー・スライド	38,330 枚	195 枚	134 枚	738 枚	2 枚	120 枚	0	39,519 枚
公 式 行 事	0	0	0	0	0	0	666 枚	666 枚
撮 影 の み	0	0	0	0	0	0	0	0
合 計	39,590 枚	241 枚	134 枚	776 枚	27 枚	120 枚	666 枚	41,554 枚

2) コンピュータによるスライド作成 1,449 件, 31,139 枚

3) X線写真複製サービス 331 件, 2,168 枚 (外部貸出用 244 件, 1,516 枚)

4) ビデオ編集機の利用 116 件, 230.5 時間

生涯教育センターの年間報告

センター長 森 山 寛

委員長：森山 寛（センター長・耳鼻咽喉科学教授）

委員：羽生信義（外科学第2講師）
東條克能（内科学第2講師）
大野昭彦（同窓会）
高木敬三（専務理事）

1. 教材と施設（平成12年3月31日現在）

1) 教育用ビデオ：「血液疾患シリーズ白血病の治療」ほか慈恵医師会より寄贈された。

2. 会員の利用

1) 平成12年3月末現在342人（うち港医師会57人、中央区医師会12人）である。この1年の新規登録者数は7人、物故者は4人である。年間の利用者は229人、延利用者数は4,784人である。

2) テレフォンサービスの利用は、122件、月平均10件で、発足以来の延利用件数は3,069件である。

3. 活動

1) 第20回夏季セミナー「常習飲酒家にみる生活習慣病」は8月21日、司会者は田中照二教授で5人の演者により開催された。出席者102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11年4・5・6・7・9・11月、平成12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 小児の感染症の話題

5月 増えている「逆流性食道炎」の診断と治療

6月 乳腺物語

7月 血液疾患は今どこまで治るか

9月 鼓膜所見は何を語ってくれるのか

11月 高齢者のうつ病：その診断と対応

2月 画像診断の進歩

3月 脂肪肝を考える

3) 「生涯教育センターニュース」を発行し、センターを3回以上利用の会員に発送している。平成12年3月で149号となる。

4) 今年度テレフォンサービス録音テープは「生活習慣病」「臍帯血幹細胞移植」「顎関節症への対処」の3本は7月で終了し、8月より「MRI、超音波、CTの話題」「脳を心房細動による閉塞から守る抗血栓療法」「乳癌に対する乳房」の3本に切り替え、「痛くない白内障手術」「C型肝炎」「病原性大腸菌O-157」の3本は8月で終了し、9月より「こんなに楽に受けられる白内障手術」「アトピー性皮膚炎の治療戦略」「苦痛のない消化器内視鏡検査法について」の3本に切り替え、「歩行障害」「苦痛の無い消化器内視鏡検査について」の2本は11月で終了し、12月より「前立腺癌の腫瘍マーカーについて」「低容量経口避妊薬（ピルについて）」の2本に切り替え、「皮膚レーザー治療について」は1月で終了し、2月より「遺伝子治療について」に切り替えた。

東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）に関する年間報告

編集委員長 川村 将 弘

1. 編集委員

委員長：川村将弘（薬理学講座第1教授）

幹事：望月正武（内科学講座教授）

大川 清（生化学講座第1教授）

委員：木村直史（薬理学講座第2助教授）

鈴木勇司（環境保健医学講座助教授）

田中順一（神経病理教授）

河上牧夫（病院病理教授）

細谷龍男（内科学講座教授）

小林正之（内科学講座教授）

高橋宣胖（青戸病院外科学講座教授）

山崎洋次（外科学講座第1教授）

多田信平（放射線医学講座教授）

（平成13年3月31日現在）

2. 編集および発行状況

第115巻2号から第116巻1号を隔月発行した。
各号発行部数は1,100部。

3. 投稿状況

投稿総数は67編，その内訳は原著57編，退任記念講義（田中照二教授），成医会総会特別講演（天木嘉清教授），成医会総会宿題報告（原田潤太助教授），総説，症例報告，資料，そのほか各1編，支部例会抄録3編であった。原著の科目別内訳は，内科学33編，外科学9編，内視鏡科5編，心臓外科学3編，薬理学2編，整形外科，臨床検査医学，精神医学，脳神経外科学，眼科学が各1編であった。

4. 松田誠名誉教授の資料の掲載について

松田 誠名誉教授より資料「高木兼寛の弟子 永山 武美」が寄稿され第116巻1号に掲載した。

5. 総説，留学先紹介などの原稿依頼

吉葉繁雄元教授に衛生学教室（当時）で行っていた独自で簡便な結核菌検出法を解説した総説「蛍光

顕微鏡による結核菌検出法の要点—結核菌を見逃さぬコツ」が寄稿され，第115巻4号に掲載した。

また，海外で留学生活をしている若手研究者数名に「留学先紹介」の原稿を依頼した。

6. 慈恵医大誌からの転載許可について

下記2件の図の転載申込があり，許可した。

原田 潤太，オープン型MRIによるインターベンション，慈恵医大誌2000；115：333-46.

転載先：原田潤太，Interventional MRI，臨床放射線2000；45：733-44.

柴田 耕司，日本人胆石症の年次の推移ならびに地域の特徴に関する研究，慈恵医大誌1990；105：565-76.

転載先：NHK サンデー健康ほっとライン「お答えします 胆のう，すい臓の病気」

（NHK衛星第2 平成12年8月27日放送）

7. 内科学講座統合に伴う所属表記の変更

内科学講座の統合と診療科の設置に伴ない，所属をどのように表記するかが検討事項となった。岡村会長と川村編集委員長の合意により，内科学講座のあとに診療科を併記し，指導者表示は主任ではなく，指導：○○○○（フルネーム）（助）教授と表記する，またこの指導者は助教授の表記も認めた。JMJでもこの表記方法に準ずることとした。

8. 慈恵医大誌編集委員会の開催時間の変更

本誌編集委員会は奇数月第3金曜日の午後4時から5時までの開催であった。研修・レジデント委員会が4時30分より開催され，数名の委員が兼任しているため，3時30分より4時30分までの開催に時間を変更した。

9. 医学論文の書きかた講習会の開催

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

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

編集委員長 大野 典也

投稿であった。

1. 編集委員

委員長：大野 典也（微生物学講座第1教授）
委員：栗原 敏（生理学講座第2教授）
清水 英佑（環境保健医学教授）
川村 将弘（薬理学講座第1教授）
望月 正武（内科学講座教授）
衛藤 義勝（小児科学講座教授）
阿部 俊昭（脳神経外科学講座教授）
新村 真人（皮膚科学講座教授）
裏田 和夫（医学情報センター助教授）
(平成13年3月31日現在)

2. 編集委員の交代

長年、JMJ編集委員として尽力された牛込新一郎教授（病理学講座第1・2）は平成12年3月末、定年退任にともない編集委員の任を解かれた。後任に清水英佑教授（環境保健医学）を迎えた。

3. JMJ および英文研究年報の刊行

平成12年度は第47巻2号から第48巻1号まで（季刊・4号）を編集・刊行した。各発行部数は1,000部。英文研究年報は700部。

4. 投稿状況

投稿総数は25編であった。うち総説1編，letter to editors 1編，原著18編，症例報告4編，短報1編であった。原著を分野別にみると外科学7編，小児科学3編，内科学，麻酔科学，DNA医学研が各2編，産婦人科学，環境保健医学，神経病理が各1編であった。症例報告は小児科学より2編，病理学および泌尿器科学より1編，短報は形成外科学からの

5. 国内・外への送付状況

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

6. 医学論文書きかた講習会の開催事項

平成12年度も医学論文の書きかた講習会を下記のごとく開催した。講師の了承をとってビデオ撮影を行い，医学情報センター標本館にて保管し，当日出席できなかった研究者に閲覧を可能とした。教授会議において広報，各講座・研究室等へのお知らせの配布，医学情報センターのホームページとMonthly Announcementのお知らせに掲載，学内掲示板および学生用掲示板にポスター掲示，図書館および標本館等にチラシを設置するなどの広報活動を行った。

(1) 臨床統計の表現法

平成12年5月16日（火）17:30-19:00

講師：松島雅人先生（内科学講座）

参加者数：22名

(2) 英語論文の書きかた Part 1

平成12年5月23日（火）17:30-19:00

講師：岡崎真雄助教授（本学医学情報センター）

参加者数：15名

(3) 英語論文の書きかた Part 2

平成12年5月30日（火）17:30-19:00

講師：岡崎真雄助教授（本学医学情報センター）

参加者数：15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） 形質人類学
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
助教授：福島 統	（医学教育研究室に出向）
講師：竹内 修二	肉眼解剖学（骨格系） 人類学
講師：國府田 稔	肉眼解剖学（末梢神経系） 神経解剖学

研究概要

I. 骨系の研究

1. 生体観察と骨格系

時代に伴い、身長が高くなり下肢長が長くなったと言われるように、日本人の身体の形の变化が取りざたされている。

この変化は、身体の各部に現れているのか。特に顔面部においては、逆に顔が小さくなったといわれている。このことに対し、かつて、蓄積された慈恵医大学生の生体計測値を比較し、平均値では身体各部、小さくなったといわれている顔面部も含め増大している。但し、増大率は部位によって異なっていることを発表した。

この部位による相異を検証するため、皮膚、脂肪等の皮下組織、筋の影響を受けない頭蓋骨男性113例を計測し、その計測値より各部間の相関を求め考察した。

頭の形は長頭から短頭へと時代変化しているが、その変化は頭長の増大率より頭幅の増大率が高いことによっている。頭幅と頭長間では相関は認められなかった。

頭幅の増大同様、上顔面部幅である頬骨弓幅の増大は大きく、顔面下部の下顎角幅の増大は僅かであったが、頭幅と頬骨弓幅間は相関が見られ、下顎角幅と頭幅間では相関は見られなかった。

しかし、頭蓋底の幅であるラディクラレ幅を含め、顎関節周辺の頬骨弓幅、下顎関節突起幅、下顎角幅はそれぞれ相互に高い相関関係を示していた。

つまり、顎運動に関連する周辺の幅径は相互に相関を示し、その筋運動に伴い同様の变化をすることを示唆していた。

2. 生体顔面部の観察

感情表現の一手段として顔の表情がある。表情筋の作用により、皮膚に皺をつくり、眉、目、鼻、口の形や位置を変化させることによって顔の表情はつくられる。顔の表情で表された感情は、相手にどの程度受け取られているのか、また、顔のどの部分で判断されているのか。顔の表情と感情との適合、不適合を検証してみた。

資料は、某劇団員に様々な表情をつくってもらい、それを撮影し、静止画像としてパソコンに取り込み、怒り・驚き・笑い・羞恥など13の感情表現としての表情を、眉と目、鼻と口、顔全体の3通りの写真に分離し、どの様な表情をしていると受け取ったかアンケート調査を行った。

回答者は、男性254名、女性208名、合計462名であった。アンケート結果から、演じられている表情を同様に捉えている割合を理解率と呼称し、表情別に理解率を算出した。

笑いと驚きは、高い理解率を示しているが、笑いは眉と目および鼻と口は同理解率であるのに対し、驚きは眉と目によって理解され、鼻と口は理解率が半減していた。鼻と口の方が眉と目より理解率の高い表情は、怒りや羞恥であった。

表情筋によってつくられる顔面各部の表情は、行動の中の一部としての感情の表現である。とは言え、恐れ、悲しみ、尊敬など理解率の低い表情でも、眉と目によっての方が理解率が高く、相対的には目は

口ほどにモノを言うのかも知れない。

3. 骨標本の作製

解剖学教室では毎年数体の骨標本を作製している。本年度も 11 柱の骨標本を作製した。

II. 脈管系の研究

1. 甲状腺に分布する血管の研究

従来から観察している甲状腺に分布する動脈と甲状腺の脊柱に対する位置関係を男女差および人種差の点から比較検討を行っている。

2. リンパ管系

直腸から発するリンパ管系のうち、従来にはないリンパ管経路を見だし、そのリンパ管が左右どちら方向に流れるのか、その頻度ならびに所属リンパ節について比較検討を加えている。

III. 消化器系の研究

成人遺体と胎児遺体を用いて、空腸以下の下部消化管について、間膜付着位置に基づく腸管の位置について検索した。

IV. 筋系の研究

今まで主として上肢の筋、血管、神経について調査、研究を行ない論文として発表してきた。それら個々の業績をまとめ、本年から数年かけて日本人の上肢における様々な変異をまとめ、先人の業績と比較して総合的に考察していく。

V. 神経系の研究

1. メタロチオネイン・ノックアウトは、神経毒性や内分泌毒性を助長する。

メタロチオネイン (MT) は、大脳基底核や中脳黒質におけるドパミンニューロンに隣接して存在するアストロサイトに局在し、神経防御機能に深く関わっている蛋白であることを我々は既に突き止めている。この MT を先天的に欠損するメタロチオネイン・ノックアウトマウス (MT-KO) を用いて水銀曝露実験を行った。

中脳黒質のドパミン細胞数は MT-KO は正常マウスに比して約半数であるが、細胞の平均面積には差がない。蒸気水銀を投与すると MT-KO マウスのドパミン細胞は正常マウス水銀投与の 1/3 程にまで減少し、細胞の平均面積も 1/4 にまで減少する。このときは、また、細胞体内に infusion body が検出される。最も感受性の高い核群である黒質外側核では β -tubulin と PHF-tau の両方に免疫染色性のある

ドパミン細胞が出現し、ドパミン神経細胞の degeneration, depigmentation が abnormal な phosphorylation によってもたらされていることが示唆された。

2. 神経幹細胞及びグリア細胞の初期分化に関する研究—海馬 (歯状回) におけるドパミン神経細胞の発生は NSE と MT-1, -2 が先行する—

ラット海馬の発生直後からの歯状回における神経細胞の発生をドパミン神経を同定する TH (tyrosine hydroxylase) および神経細胞由来酵素 NSE (Neuron specific enolase) 両抗体、 β -tubulin および NGF (Nerve growth factor) で免疫染色した結果、出生直後は前兩者の免疫反応性はないが、ラットが離乳を始める 5 日令までは、形態的に神経細胞と思われるものに NSE の免疫反応性が出現していた。また、以降になると TH の免疫反応性は出現する。出生前 3 日には β -tubulin および NGF と MT が反応し、前 5 日には MT のみに反応していることと、この時期の幹細胞や上衣細胞に MT の反応があることから、また、出生後 TH 出現に際して直前の 5 日目で MT-1, -2 のグリアに対する染色性及び細胞数が極端に上昇した。このことで TH 分化には NGF や NSE が必要であるが、MT-1, -2 が NGF や NSE が誘導する因子であろうことが考えられた。また、NSE とグリア特有の酵素である NNE (non neuronal enolase) の分化や神経細胞分化に先立って行われるであろうアポトーシスについて Fas, Fas-ligand, Tunel 染色を用いて検索中である。

VI. 他講座との共同研究および研修会

1. 耳鼻咽喉科学講座
2. 青戸病院外科学講座
3. リハビリテーション医学講座
4. 眼科学講座
5. 総合医科学センター, 実験動物施設
6. 総合医科学センター, 神経病理研究室および東北大学大学院医学研究科環境医学講座

「点検・評価」

1. 学生教育、とくに解剖学実習では、実習時間の短縮に伴う実習指針の改定、手順の簡略化を検討し、実施したが、人体構造は十分に理解されたとはいえず、更なる検討が必要と考える。

2. 基礎医科学 I アドバンス, 研究室配属, 選択実習等では希望する学生が多く、学生の希望に沿った実習課題で充実させたい。

3. 他の講座との共同研究も活発に行なわれている。

4. 実習遺体を研究材料として地道な研究ではあるが、その成果をあげている。

5. 動物材料を使用しての神経系の免疫組織学的研究は注目されている。

反省：学会発表は平均的な件数はあるが、論文数が少ないことがあげられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Kameo S¹⁾, Nakai K¹⁾, Satoh H¹⁾ (Tohoku Univ.). Metallothionein deficiency induced change of Dopaminergic neuron and glial expression. *Neurosci Res* 2000; 24: 120.
- 2) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Kato S, Yamashita H. Metallothionein expression detected on radial glial cell of rat fetus hippocampus. *Society for Neuroscience Annual Meeting Abstract* 2000; 26(2): 1374.
- 3) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Kato S, Yamashita H. Development and changeable of metallothionein (MT-1, -2, -3) immunoreactive cells on course of aging of male rat hypothalamus. *Int Congr Ser* 2000; 2: 149-54.
- 4) Tanaka H¹⁾, Pete E¹⁾, Uetake T¹⁾, Kato S and Ohtsuki F¹⁾ (Tokyo Metrop Univ). Sex differences in proximal humeral outline shape: elliptical fourier functions. *J Forensic Sci* 2000; 45(2): 292-302.
- 5) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Kameo S¹⁾, Nakai K¹⁾, Satoh H¹⁾ (Tohoku Univ). Metallothionein deficiency induced down- and up regulation of dopaminergic neuron and glial cells in metallothionein-knockout and/or Hg0-exposed mice brain. *The Proceeding of 5th international conference on progression on AD and PD* 2001; 91.
- 6) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Kameo S¹⁾, Nakai K¹⁾, Satoh H¹⁾ (Tohoku Univ.). Metallothionein deficiency induced down-regulation of dopaminergic neuron in metallothionein-knockout and/or Hg0-exposed mice brain. *Biomed Res Trace Elements* 2000; 11(4): 339-40.

II. 総説

- 1) 竹内修二. 四肢長骨の成長に伴う形態変化. *解剖誌*

2000; 75: 207-14.

III. 学会発表

- 1) 竹内修二, 東 純史, 稲葉裕之, 吉井 悠, 土橋映仁. 目は口ほどにモノを言うか?. 第5回日本顔学会大会. 鹿児島, 8月.
- 2) 竹内修二. 脳頭蓋および顔面頭蓋各部の計測学的関連性. 第2回顎顔面領域における臨床解剖学コース. 新潟, 9月.
- 3) 竹内修二. 日本人の顔は小さくなったか(日本人の身体の形の変化). 東京矯正歯科学会秋季セミナー. 東京, 11月.
- 4) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Kameo S¹⁾, Nakai K¹⁾, Satoh H¹⁾ (Tohoku Univ). Metallothionein deficiency induced GFAP and S-100 protein expression in Metallothionein knockout mice. XIth International Congress of Histochemistry and Cytochemistry. York, Sept.
- 5) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Kameo S¹⁾, Nakai K¹⁾, Satoh H¹⁾ (Tohoku Univ). Metallothionein deficiency induced change of Dopaminergic neuron and glial expression. 23rd Japan Neuroscience Congress. Yokohama, Sep. [*Neurosci Res* 2000; 24: 120]
- 6) Watanabe T, Nakamura (Iwasawa) A, Koda M, Kato S, Yamashita H, Fukuda T, Kameo S¹⁾, Nakai K¹⁾, Satoh H¹⁾ (Tohoku Univ). Metallothionein deficiency induced down regulation of tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons in mouse brain. XVth International Symposium on Morphological Sciences. Kyoto, Sept.
- 7) 渡邊利明, 中村晶子, 国府田稔, 加藤 征, 山下 廣, 福田隆浩, 田中順一, 亀尾聡美¹⁾, 仲井邦彦¹⁾, 佐藤洋¹⁾, 永沼 章¹⁾ (東北大). メタロチオネイン (MT-1, -2) ノックアウトはドバミン神経組織の再生を抑える?. 第15回日本大脳基底核研究会. 筑波, 7月.
- 8) 渡邊利明, 中村晶子, 国府田稔, 加藤 征, 山下 廣, 福田隆浩, 田中順一, 亀尾聡美¹⁾, 仲井邦彦¹⁾, 佐藤洋¹⁾, 永沼 章¹⁾ (東北大). メタロチオネイン (MT-1, -2) ノックアウトがもたらすマウス神経組織への影響(水銀曝露実験をふまえて). 第11回日本微量元素学会. 名古屋, 6月.
- 9) 岩城隆昌, 早川敏之, 山下 廣, 横田節子. マウスの解剖カラーアトラス出版のための研究 II. 第47回日本実験動物学会総会. 徳島, 5月.
- 10) 国府田稔, 三枝始美, 橋本 透, 渡邊利明, 竹内修二, 早川敏之, 小杉一夫, 加藤 征, 山下 廣. 腸管の

位置一胎児での所見. 第 117 回成医学会. 東京, 10 月.

- 11) 加藤 征. (シンポジウム) コメディカル教育の新しい発展と解剖学教育の分化. 公開シンポジウム「解剖学と献体—その新しい展開—」. 東京, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 渡邊利明訳著 (ケネス・ジュレス原著). 「脳のお手入れ」(The care and feeding your brain). 東京: きこ書房, 2000.
- 2) 渡邊利明訳著 (アレン・D・ブラグドン原著). 「ブレイン・パニック」(Building Mental Muscle). 東京: きこ書房, 2001.
- 3) 加藤 征. 自律神経系. Frick H (大谷修監訳). 人体解剖学ハンドブック. 東京: 西村書店, 2000. p. 551-9.
- 4) 加藤 征. 耳鼻咽喉科・頸部外科の解剖生理. 森山寛編. 耳鼻咽喉科看護の知識と実際. 大阪: メディカ出版, 2001. p. 17-40.

V. その他

- 1) 竹内修二. プラスティネーションの製作(解剖学とその臨床への応用). 平成 12 年度盲学校理療科担当教員講習会(文部省, 筑波大学主催). 東京, 7 月.

解剖学講座第 2

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

研究概要

I. マウス胚性幹細胞 (ES 細胞) 株樹立の新たなアプローチと細胞分化の誘導

ddY 系マウス 2 細胞期胚を胚子成長因子 (ETFs) を添加した 10% FCS 含有 α -MEM 溶液で培養し, 平坦型に増殖している 3 胚葉胚の多層増殖する小型円形細胞を colonial cloning した. クローニングした細胞を白血病細胞抑制因子 (LIF) 10 ng/ml および ETFs を添加した 10% FCS 含有 Ham's F12 培養液で静置培養し ES 細胞を 16 株樹立した. 樹立細胞はほぼ同様な細胞生物学的性状(小型円形細胞, 染色体は 2 倍体, 移植ヌードマウスに 3 胚葉奇形腫形成, 高いテロメラーゼ活性, 一部の ES 細胞はキメラマウス作出) が認められた. ES 細胞の分化誘導は LIF を除去し ETFs, EGF, VEGF, FGF, NGF, HGF を添加し, 約 1 週間培養して行った. ETFs 添加により 3 胚葉由来の組織や細胞を誘導できた. VEGF は血管を NGF は神経細胞を, EGF は粘液細胞を誘導した. 我々が発見した新たな方法は従来の ES 細胞株樹立法 (胚盤胞の内細胞塊をクローニングし, LIF 添加, マウス胎児線維芽細胞を feeder cell とし培養) より簡便で優れており, 米国の Geron 社の特許に抵触しない.

II. 子宮頸部予備細胞株の樹立と株細胞の性状

子宮頸部円柱上皮下にある予備細胞は損傷修復に関与するばかりでなく HPV 感染などによる発癌母細胞としても注目されている. 子宮頸部正常細胞の長期継代培養は困難である. そこで, 予備細胞の株の樹立を試みた. 子宮頸部移行帯上皮を組織片培養し, 上皮系で小型類円形細胞の旺盛な増殖が認められた部位を 10-15% FCS 含有 Ham's F12 を用いて継代した. 長期継代培養可能 (30ヶ月に継代 72 代) な系 ECRC が樹立された. ECRC 細胞株の特徴は ① 小型類円形あるいは多稜形であり, ② 接触阻止がおり多層増殖しない. ③ 染色体は正常 2 倍体で, ④ ヌードマウスへの移植はできず, ⑤ 培養上

清中には TPA が産生されていることである。特筆すべきは、⑥ 継代によってテロメア長の短縮がみられず、しかもテロメラーゼの活性がみられないことである。ECRC 細胞はテロメラーゼの活性がないにもかかわらず継代によるテロメア長の短縮がないことから stem cell の性格も有し、しかも耐熱性 ALP 活性があり、TPA を産生することから ECRC は予備細胞株と判断した。

III. なぜ卵巣明細胞腺癌は化学療法に抵抗性を持つか？

卵巣明細胞腺癌は化学療法に抵抗するケースが多い。その理由を明らかにするために、single cell cloning 法により JHOC-7 株と JHOC-8 株より subclones を作製した。抗癌剤として CPT-11, TXL, CDDP, VP-16 (各 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$), SN-38 (10 ng/ml) を用い、各 subclones の細胞を 2×10^6 cells/2 ml/アシストチューブに調整し、最終濃度が上記濃度になるように抗癌剤を滴下し、各々の抗癌剤に対する感受性を溶存酸素測定装置 (ダイキン, DOX-10) にて測定した。担癌ヌードマウスを用いた抗癌剤感受性試験結果との比較から溶存酸素濃度の減衰曲線の傾きが -0.4 より小さなものを感受性ありと判定した。JHOC-7 株で感受性ありと判定された TXL と VP-16 で 10 株中 2 株に感受性なしと判定された。同様に JHOC-8 株で感受性ありと判定された CDDP をその subclone 10 株で検討すると subclone 10 株中 2 株において感受性なしと判定された。今回の実験により腫瘍組織を構成する個々の癌細胞は抗癌剤感受性に対し heterogeneity のあることが示唆され、これが明細胞癌が化学療法に対して抵抗性をもつ一因ではないかと推定された。

IV. GFP 遺伝子導入腫瘍細胞を用いた腫瘍・間質間相互作用の解析

腫瘍細胞と宿主間質組織との相互作用を解析するために、腫瘍細胞に GFP (green fluorescent protein) 遺伝子を導入し、ヌードマウス及びテネシアンクアウト・ヌードマウスの皮下に注射した。1, 3, 5, 7 日後に、RITC 標識ゼラチンで全身還流し、腫瘍組織の動態と血管網の変化を観察した。1 日後では、腫瘍細胞は集塊をなしていたが蛍光を発しているのは周辺部のみであり、中心部では好中球の浸潤が激しく、腫瘍細胞は壊死しつつあった。周囲の間質からは血管が伸び出してきているが、集塊内には入っていなかった。3 日後では集塊を取り巻く血管網が増加し、一部侵入している部分も認められた。5 日後

になると、集塊の大半は蛍光を発しなくなるが、血管が侵入している部分では強い蛍光を発し、新たな腫瘍塊の形成が始まっていた。7 日後ではこの腫瘍塊は成長して強い蛍光を発しており、腫瘍塊内には密な血管網が形成されていた。テネシアンクアウトマウスでは血管新生は少なく、腫瘍の成長も劣っていた。以上のことから、腫瘍塊の形成には周辺部への血管新生が、腫瘍塊の成長には、腫瘍塊内部への血管新生が、大きく関わっており、テネシンの欠損が血管新生を抑制することが示唆された。

V. 低倍・低開口数の対物レンズを用いた共焦点レーザー顕微鏡によるマウス脳血管系の観察

共焦点レーザー顕微鏡は、焦点面以外から生じる余分な蛍光をピンホールを通すことによって除外し、焦点面の鮮明な蛍光断面像を得ることができるが、そのとき得られる蛍光像の confocal depth は用いる対物レンズの開口数とピンホールの大きさ及び蛍光波長に依存するため、少しでも開口数の大きいレンズを用いるべきであると考えられている。しかしながら、実際に 2.5 倍 (開口数 0.075) や 1.25 倍 (同 0.04) の対物レンズを用いて蛍光標識ゼラチンを注入したマウス脳の血管系の観察を行ってみると、計算上の confocal depth は 2.5 倍では約 200 μm , 1.25 倍では約 1 mm となるが、背景の余分な蛍光を排除した像を得ることができ、重ね合わせることによって 1~2 mm の間で焦点の合った鮮明な像を合成することが可能であった。ステレオペア像とした場合には焦点の甘い像となるが、血管系の相互位置関係を捉えることができた。これは、血管内に墨汁を注入した脳を実体顕微鏡で観察する従来の方法に匹敵するのみならず、二種類の蛍光色素で標識したゼラチンを用いることによって動脈と静脈の区別をつけることができ、脳の血管系のマクロ的な分布を明らかにすることができた。この方法を用いて、マウス脳血管系のアトラスを作成すべく、解析中である。

VI. GH 単独欠損ラット (SDR) を用いた IGF-I の作用解明

35 日齢オス SDR の背部皮下に、human IGF-I (IGF-I 投与群) あるいは 0.1 N 酢酸溶液 (対照群) を入れたミニポンプを埋め込み、IGF-I 投与実験を行った。その結果、体重は対照群と比較して IGF-I 投与群の方が明らかに増加しており、また血中 IGF-I 濃度も上昇していた。体重換算した場合の各臓器重量は、下垂体、腎臓、副腎において有意に増加しており、特に副腎では 1.5 倍以上増加していた

が、肝臓では有意な差は認められず、精巣では逆に有意に低下していた。また、副腎中心部付近の皮質および髓質の面積を測定したところ、IGF-I 投与群では皮質ばかりでなく髓質においても対照群のものより 1.5 倍以上大きくなっており、IGF-I が副腎の皮質ばかりでなく髓質にも影響を及ぼしていることが伺えた。また、IGF-I 投与群の束状層・網状層の細胞の大きさは、対照群と比較して約 1.4 倍大きくなっており、IGF-I は束状層・網状層の細胞に対して大きく影響を与えているらしいことが伺えた。

VII. その他

下記の細胞株を理研細胞銀行に登録した。JHOS-4, JHUS-nk1, JHOC-7, JHOC-8, JHOC-9, JHUEM-7, JHCA-ov, JHSC-rec, JHUK, JHOS-5, JHOS-2R, JHMM-L, JHUR-L, JHOOM, JHOGY

「点検・評価」

1) DDY 系マウス 2 細胞期胚に培養下で ETFs を作用させ、胚が成長する過程で重層に増殖する小型球形細胞を colonial cloning してマウス ES 細胞を樹立しキメラマウスの作製にも成功した。アメリカの特許に抵触しない ES 細胞樹立法として高い評価を得ており、将来の再生医療への道を開くものと期待される。

2) ES 細胞に各種成長因子を作用させ、神経幹細胞株、心筋幹細胞株を樹立した。また in vitro で表皮、血管を作製した。学会発表にていくつかの製薬会社から共同研究を申し込まれている。教室としてはハイブリッド型人工臓器の作製を目標としている。

3) ヒト成長ホルモン、h22kGH の糖尿病原性を少なくする目的で作られた h20kGH を教室で繁殖維持している GH 単独欠損ラットに注射し各種の基礎実験を行った。h20kGH は成人に対しては臨床検査に入り、近い将来小児に対しても臨床検査に入る予定である。

4) 正確・簡便・安価な抗瘍剤感受性試験法を開発する目的で作製された溶存酵素測定装置を用いて感受性試験の基礎データを取っている。今年はほぼ方法論が確立したと考えている。

5) 産婦人科、外科の協力を得てヒト各種臓器由来の細胞株(細胞株名は Jikei の J で始まる)を樹立し、理研細胞銀行のライブラリーに登録している。外国を含む多方面の先生方から多数の使用願いが寄せられすでに分与が開始されている。

6) 共焦点レーザー顕微鏡は高開口数の対物レンズを使って観察するものであり、低倍の低開口数のレンズでは像を得られないという顕微鏡会社の技術者もいた。しかし試料さえ適していれば、従来の観察方法をはるかに凌ぐ鮮明な像が得られることをカール・ツァイス社の絶大なる協力の下に示すことができた。この方法によって、とりわけ血管系の解剖学において、肉眼解剖学と顕微解剖学の橋渡しが可能となり、今後、遺伝的背景が血管系の形成に及ぼす影響の解明など、遺伝子と形態の関連性の解析に重要な情報を得ることができる手段で、この方面での評価が高く近々 manual に載る予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishikawa M¹⁾, Tachibana T, Kamioka T (Mitsui Pharmaceuticals, Inc), Horikawa R¹⁾, Katumata N¹⁾, Tanaka T¹⁾ (¹Endocrine Res Lab, National Children's Med Res Cent). Comparison of the somatogenic action of 20 kDa- and 22 kDa-human growth hormones in spontaneous dwarf rats. *Growth Horm IGF Res* 2000; 10: 199-206.
- 2) Ishikawa M¹⁾, Hakuno F²⁾, Katsumata N¹⁾, Ishikawa H, Takahashi S, Tanaka T¹⁾ (¹Endocrine Res Lab, National Children's Med Res Cent). Somatogenic activity of 20 K-human GH on human normal hepatocytes. *Growth Horm IGF Res* 2000; 10: 150.
- 3) Ishikawa M¹⁾, Tachibana T, Hashimoto H, Tanaka T¹⁾ (¹Endocrine Res Lab, National Children's Med Res Center), Ishikawa H. A novel hepatocyte cell line: Model of GH function in vitro. *Endocrinology* 2000; 141: 199.
- 4) Suzuki N¹⁾, Tachibana T, Hashimoto H, Ishikawa H, Takahashi S-I¹⁾ (¹Tokyo Univ). Establishment and characterization of PRL secreting clonal cells derived from the spontaneous dwarf rat, emphasizing GH, GHR, IGF-1 and E2. *Endocrinology* 2000; 141: 419.
- 5) Ishikawa M¹⁾, Tachibana T, Suto M²⁾, Ariga M²⁾, Suzuki N²⁾, Horikawa R³⁾, Katsumata N³⁾, Miyachi Y¹⁾, Hakuno F²⁾, Takahashi S-I²⁾, Ishikawa H, Tanaka T³⁾ (¹Toho Univ, ²Univ Tokyo, ³Endocrine Res Lab, National Children's Med Res Cent). Human 20 K GH: Bioactivity and serum concentration in children. [Proceedings of] the 11th Symposium on Growth Hormone and Related Factors 1999. p. 32.

- 6) Ishiwata I¹⁾, Tokieda Y¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Okane N¹⁾, Iguchi M¹⁾ (Ishiwata Obstet Gynecol Hosp), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Hashimoto H, Ishikawa H, Sato K (Nihon Univ). Growth pattern of mouse embryos in in vitro culture system. J Jpn Soc Fertil Implant 2000; 17: 202-4.
- 7) Ishiwata I¹⁾, Tokieda Y¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Okane N¹⁾, Iguchi M¹⁾ (Ishiwata Obstet Gynecol Hospital), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Hashimoto H, Ishikawa H, Sato K (Nihon Univ). Effect of embryotrophic factors on the organogenesis of mouse zygotes in in vitro culture systems. J Jpn Soc Fertil Implant 2000; 17: 208-10.
- 8) Ishiwata I¹⁾, Tokieda Y¹⁾ (Ishiwata Obstet Gynecol Hosp), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Sato K (Nihon Univ), Ishikawa H. Effects of embryotrophic factors on the embryogenesis and organogenesis of mouse embryos in vitro. Hum Cell 2000; 13(4): 185-95.
- 9) Tokieda Y¹⁾, Ishiwata I¹⁾, Ishiwata C¹⁾, Okane N¹⁾, Iguchi M¹⁾ (Ishiwata Obstetrics and Gynecology Hospital), Kiguchi K (St. Marianna Univ), Hashimoto H, Ishikawa H, Sato K (Nihon Univ). Effect of embryotrophic factors on the development of mouse embryos. J Jpn Soc Fertil Implant 2000; 17: 205-7.
- 10) 石渡 勇¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリアンナ医大東横病院産婦人科), 石川 博. 胚の器官形成と成長因子 特集/生殖と成長因子. 産婦の世界 2000; 52(2): 43-57.
- 4) 石渡 勇¹⁾, 木口一成 (聖マリ), 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾ (石渡産婦人科), 石川 博. Culture of the uterine cervical epithelium (the transformation zone), especially established and characterized for long-term culture. 第18回日本ヒト細胞学会. 京都, Aug. [Hum Cell 2000; 13(2): 42]
- 5) 小林洋一¹⁾, 木口一成¹⁾, 石渡 勇²⁾, 石塚文平¹⁾ (聖マリアンナ医大), 井口めぐみ²⁾, 時枝由布子²⁾, 石渡千恵子²⁾ (石渡産婦人科), 石川 博. Establishment and characterization of an adenocarcinoma cell line (HNROA) derived from a uterine cervical minimal deviation adenocarcinoma. 第18回日本ヒト細胞学会. 京都, Aug. [Hum Cell 2000; 13(2): 50]
- 6) 井口めぐみ¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 木口一成 (聖マリ医大東横病院), 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾ (石渡産婦人科), 相馬雅行 (茨城県総合健診協会), 石川 博. Establishment and characterization of the ovarian endometrioid carcinoma cell line (HIOAnu). 第18回日本ヒト細胞学会. 京都, Aug. [Hum Cell 2000; 13(2): 50]
- 7) 木口一成 (聖マリ医大東横病院), 井口めぐみ¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾ (石渡産婦人科) 石川 博. Establishment and characterization of liposarcoma cell line (HTLS) derived from the retroperitoneum. 第18回日本ヒト細胞学会. 京都, Aug. [Hum Cell 2000; 13(2): 51]
- 8) 鈴木尚子¹⁾, 立花利公, 安田 允, 鈴木永純, 田中忠夫, 橋本尚詞, 石川 博, 高橋伸一郎 (東京大). ヒト子宮内膜腺癌由来株 (JHUEM-9, JHUEM-10) の樹立とその性状, 特に E2, Progesterone, E2 receptor (E2R), Progesterone R (PR) とその抗癌剤感受性について. 第18回日本ヒト細胞学会. 京都, Aug. [Hum Cell 2000; 13(2): 51]

III. 学会発表

- 1) 石渡 勇¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科), 木口一成 (聖マリ医大), 石川 博. In vitro における LIF のマウス胚の発育分化への影響. 第52回日本産婦人科学会学術講演会. 徳島, 4月. [日産婦会誌 2000; 52(2): 336]
- 2) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科), 木口一成 (聖マリアンナ医大), 石川 博. Embryogenesis and organogenesis embryos in vitro culture. 第52回日本産婦人科学会学術講演会. 徳島, Apr. [日産婦会誌 2000; 52(2): 562]
- 3) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾ (石渡産婦人科), 木口一成 (聖マリ医大), 佐藤嘉兵 (日大生物資源), 石川 博. Effects of embryotropic factors on the embryogenesis and organogenesis of mouse embryos in vitro. 第18回日本ヒト細胞学会. 京都, Aug. [Hum Cell 2000; 13(2): 29]
- 9) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ医大), 佐藤嘉兵 (日大生物資源), 石川 博. Biological properties of the long-term culture strain (probably embryonic stem cell) derived from trilaminar germ disc mouse embryos. 第18回日本ヒト細胞学会. 京都, Aug. [Hum Cell 2000; 13(2): 56]
- 10) 石渡 勇 (石渡産婦人科病院), 木口一成 (聖マリ医大東横病院), 石川 博. (ポスター) マウス胚盤胞由来長期培養細胞系の樹立と性状. 第59回日本癌学会総会. 横浜, 10月.
- 11) 吉田典生¹⁾, 石渡 勇 (石渡産婦人科病院), 木口一成¹⁾ (聖マリ医大東横病院), 相馬雅行 (茨城検診協会), 吉川裕之 (東大), 石川 博. (ポスター) ヒト外陰扁平上皮癌2細胞株 (HMVC, HYVC) の樹立と性状. 第59回日本癌学会総会. 横浜, 10月.

- 12) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ医), 立花利公, 橋本尚詞, 佐藤嘉兵(日大生物資源), 石川 博. マウス胚由来長期培養系の樹立と性状. 第45回日本不妊学会学術講演会. 神戸, 11月. [日不妊会誌 2000; 45(4): 274]
- 13) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾ (石渡産婦人科病院), 佐藤嘉兵(日大生物資源), 石川 博. (シンポジウム) In vitro におけるマウスの器官形成に及ぼす胎児成長因子 ETFs の影響, 特に脈管系(心臓・血液循環)の形成. 第15回日本生殖免疫学会総会・学術集会. 東京, 12月. [日本生殖免疫学会雑誌 2000; 15(1): 31]
- 14) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科病院), 佐藤嘉兵(日大生物資源), 石川 博. (口頭発表) マウス ES 細胞株の樹立(新たなアプローチ). 第15回日本生殖免疫学会総会・学術集会. 東京, 12月. [日本生殖免疫学会雑誌 2000; 15(1): 42]
- 15) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (石渡産婦人科病院), 佐藤嘉兵(日大生物資源), 石川 博. (口頭発表) In vitro におけるマウス ES 細胞の血管構築. 第15回日本生殖免疫学会総会・学術集会. 東京, 12月. [日本生殖免疫学会雑誌 2000; 15(1): 42]
- 16) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭. (シンポジウム) 組織構造の立体観察. 日本電子顕微鏡学会第56回学術講演会. 東京, 5月.
- 17) 橋本尚詞, 石川 博, 日下部守昭. 組織構造の立体観察. 第56回学術講演会日本電子顕微鏡学会. 東京, 5月.
- 18) 田中圭一郎, 橋本尚詞, 石川 博, 山崎洋次, 日下部守昭. 蛍光標識した腫瘍細胞を用いた, 腫瘍細胞と宿主間質組織との相互作用の新しい観察法. 日本解剖学会関東支部第88回学術集会. 東京, 10月.
- 19) 塩沢由美子(駒込病院), 立花利公, 泉山七生貴(都老人研), 安里嗣則(PCL ジャパン). (ワークショップ) 脱水時間の長短による違い. 第56回日本電子顕微鏡学会・電顕技術フォーラム研究部会. 東京, 5月.
- 20) 石川真由美^{1,2)}, 須藤政明³⁾, 有賀美也子³⁾, 石川 博, 堀川玲子³⁾, 勝又規行²⁾, 伯野史彦³⁾, 高橋伸一郎³⁾, 田中敏章²⁾ (1東邦大, 2国立小児病院, 3東京大). ヒト肝細胞における 20 KDa および 22 KDa-human GH (hGH) の細胞内情報伝達と生物活性. 第72回日本内分泌学会学術総会. 東京, 5月.

(10) : 16-20, (11) : 16-20, (12) : 16-20.

V. その他

- 1) 橋本尚詞. 解剖生理っておもしろい. 看学生 2000; 48(1) : 16-20, (2) : 16-20, (3) : 16-20, (4) : 16-20, (5) : 16-20, (6) : 16-20, (7) : 16-20, (9) : 16-20,

生理学講座第1

教授：馬詰 良樹 体力医学 骨格筋生理学
講師：竹森 重 骨格筋生理学

研究概要

I. トロポニンの子午反射に及ぼすカルシウムと硬直クロスブリッジの影響

トロポニンはアクチン7分子あたりに1分子の割合で存在する制御タンパクで、スキンドファイバーからのX線回折像では、約38.5 nm 周期相当の子午反射を形成する。骨格筋の弛緩から収縮状態への遷移は、トロポニンへのカルシウム結合 (blocked → closed) に加えて、アクチンへのミオシン結合 (closed → open) が必要であることが電子顕微鏡による構造研究や機能研究からわかってきた。しかしカルシウムとミオシン二つの制御因子が細いフィラメントの弛緩から収縮の間の中状態をどのようにスイッチしているかについてはいくつかのモデルが提出されているが、その構造的裏づけはない。

スキンドファイバーにカルシウムとミオシンを結合させたときのX線 (シンクロトロン放射光) 回折像を取得し、弛緩から収縮の中状態の構造をとらえた。硬直スキンドファイバーにカルシウムを加えるとトロポニン反射が増強し、トロポニン質量がより集中化するような構造変化がおこった。この変化は、再構成した細いフィラメントで観察されたミオシンがないときのカルシウムの効果 (blocked → closed) と類似した。このことから、ミオシンだけが結合した細いフィラメントは、closed でも open でもない、第四の状態になることが示唆された。しかし、再構成細いフィラメントでは、カルシウムを加えることで、トロポニンの質量中心の移動によると思われる第二層線の増強もあわせておこるとされるが、ここではその傾向はみられなかった。第四の状態 → open では、トロポニン質量の移動は小さいのかもしれない。

II. 短縮中の筋原線維の熱測定

筋肉は、ATP 分解の化学エネルギーを熱と仕事のエネルギーに転換する。等尺性収縮時にはこのエネルギー入出力は釣り合っているが、速い短縮時には、一過性にこのバランスが崩れることが全筋標本を用いた熱・化学測定により示唆されている。しかし、細胞の集合体である全筋標本による測定では、収縮刺激による熱や、収縮タンパク質以外の化学反応

による熱などが同時に測りこまれ、一過性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、確定することが困難である。

筋原線維標本は細胞膜や細胞内小器官がないため、収縮系タンパク質以外の熱産生が極めて少ない。また、収縮系タンパク質がサルコメア構造を保っているため、細胞内で起こる短縮と同様の早い短縮を観察できる。さらに直径1 μm の細い線維なので、速やかな溶質の拡散を期待できる。したがって、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をより細かく議論できる。そこでここ数年、短縮中の筋原線維が産生する熱量測定のため従来のストップフロー熱量計装置の改良を試み、測定が可能となった。

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、この結果がアクトミオシン系本来の性質か、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受動的短縮による熱の出入りを測定することを試みている。

III. 骨格筋細胞内の水状態の核磁気共鳴法 (NMR) による研究 (生筋とスキンド筋との相違)

生体機能タンパクの活性は、その周囲の水分子たちを動員する。骨格筋細胞内でのこの水分子たちの振る舞いを水プロトンの横緩和経過で見ている。収縮・弛緩・硬直の明確な機能状態を持つ骨格筋は、筋節と太・細・弾性フィラメントの美しい配列周期によって、わずか四千立方ナノメートルの要素のくり返しに還元される。この要素体積中の水分子数は20万個程に過ぎない。昨年度までに改造を終えた核磁気共鳴装置によって、横緩和を測定するためのCPMGパルス列は、強く束縛されている骨格筋細胞内の水の横緩和経過を調べるのに必要な0.1ミリ秒のくり返し時間で、1.25秒間で加算なしに全緩和経過を取得できるようになった。本年度は取得した経過を再現性よく複数の指数減衰過程に分離するプログラムがほぼ完成し、まずは生筋標本と、スキンド筋標本での水状態の違いを調べた。スキンド筋標本内の水の構成は、低張リングル液中でスキンド筋と同程度に膨潤させた生筋標本内の水と比べると、タンパク表面からの束縛が弱い、比較的自由な水が有意に多いことが分かった。これはスキンド標本では細胞内の可溶性タンパクが漏出しているためだろう。また、等張にある生筋標本を経神経刺激したときの細胞内水状態の変化を調べたところ、細胞内の

強く束縛された水成分の一部が、より自由な水になるらしいことが分かってきている。(経神経刺激による水成分変化は東京理科大学の山田武範博士との共同研究で行われている。)

IV. ザリガニの爪の筋肉にある巨大サルコメアの弾性タンパクの粘弾性研究

ザリガニの爪を閉じる筋肉は、静止長が8.3 μm におよび、脊椎動物骨格筋の2 μm 程度と比べ4倍程度の長さを持つ。このザリガニの弾性タンパクの一次構造が決定されたので、その構造とザリガニ筋が示す粘弾性特性との対応を調べた。ザリガニのスキンド筋線維は最大14 μm までの伸展に耐えた。10.5 μm 以下の伸展では粘性・弾性共に顕著な増大を示さなかったが、それ以上の伸展では両者は指数関数的に増大した。イオン強度は10.5 μm 以上で指数関数的に増大する粘弾性成分には顕著な効果もたず、それ以下の筋節長でのわずかな粘・弾性成分のみを減弱させた。10.5 μm 以下で伸びる弾性タンパクのドメインが電荷に富む(PEVK)部分であることから、電荷間の静電相互作用が10.5 μm 以下の粘弾性を担っていることが示唆された。(この研究は千葉大学の福澤 敦氏、木村澄子博士、丸山工作博士らとの共同研究で行われた。)

V. 死後硬直に伴うラット骨格筋細胞内の高エネルギーリン酸化合物濃度の消長

死後、骨格筋線維内のエネルギー基質であるクレアチンリン酸、MgATPが枯渇していく過程を ^{31}P -NMR法を使って経時観察した。屍体の環境を再現するために、安静麻酔下に取り出したラット骨格筋(側頭筋・咬筋・腓腹筋等)を、流動パラフィンに即座に包埋した。30°Cでは筋種による顕著な差異は認められなかったが、25°Cでは筋によってMgATPがNMRで認められなくなる(0.1 mM以下)までの時間が2時間から3時間の範囲の幅があった。力学的に認められる死後硬直の進行経過との相関を検討している。(この研究は東大の小林雅彦氏との共同研究で行っている。)

「点検・評価」

トロポニン・トロポミオシンの弛緩から収縮に際する構造変化については数多くの研究がなされてきたが、その質量の少なさや、収縮状態での解析の難しさから未だ不明な部分が多い。研究室で行ってきた収縮調節についての機能研究を基盤に、SPring-8の強力な放射光を利用することで、弛緩から収縮へ

の中間状態を含めたトロポニンの構造変化をとらえることに成功しつつある。

NMRを使った骨格筋細胞内の水構造研究は、技術の開発と評価の段階を終わり、目的とする骨格筋の種々の機能状態における測定段階に入った。筋線維の粘弾性測定と、筋原線維の熱測定の結果を組み合わせるにより、骨格筋細胞内の水状態と、その力学・熱力学状態との相関を求めることが可能になった。酵素をはじめとする生体機能高分子は共通の戦略として、一時的な自由エネルギーの授受の対象(熱溜め)として周囲の水の束縛と開放を利用しているが、骨格筋の収縮タンパクも周囲の水を積極的に利用しているのかどうかを検証される。X線回折実験を通して培ってきた、構造を良く保った生筋・スキンド筋標本を調整する技術を、これまで研究室独自に行ってきた力学測定・X線回折研究・水構造研究だけでなく、学外の研究機関からの要請に応えた共同研究に活かすことができた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamaguchi M, Takemori S. Activating efficiency of Ca^{2+} and cross-bridges as measured by phosphate analog release. *Biophys J* 2001; 80: 371-8.

III. 学会発表

- 1) 竹森 重, 佐藤伸孝, 山口真紀, 大野哲生, 馬詰良樹. 骨格筋フィラメント格子が束縛する水. 日本生物物理学会第38回年会. 仙台, 9月. [生物物理 2000; 40: S62]
- 2) 山口真紀, 竹森 重, 八木直人(JASRI SPring-8), 森本幸生(九大). トロポニンを除去したカエル骨格筋スキンドファイバーからのX線回折. 日本生物物理学会第38回年会. 仙台, 9月. [生物物理 2000; 40: S63]
- 3) 竹森 重, 須賀芳文, 千葉充文, 原田 仁, 山口真紀. 骨格筋線維のストレッチに対する筋小胞体の寄与. 第78回日本生理学会大会. 京都, 3月. [予稿集 2001: 64]
- 4) 山口真紀, 竹森 重, 佐藤伸孝, 大野哲生, 馬詰良樹. 骨格筋フィラメント格子が束縛する水と筋収縮. 第78回日本生理学会大会. 京都, 3月. [予稿集 2001: 66]

生理学講座第2

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

研究概要

I. 心筋の興奮収縮連関に関する研究

1) 心筋の収縮調節機構に関する研究

心筋は伸展により発生張力が著しく増加し，長さ一張力関係の傾きが急峻である。EMD 57033 はアクトミオシン系に直接作用し結合クロスブリッジ数を増加させるが，これを生筋標本に与えると，長さ一張力関係が上方へシフトして傾きが低下した。EMD 57033 存在下にアクトミオシン系の作用を抑制し，結合クロスブリッジ数を減少させる BDM を加えると，長さ一張力関係は元のレベルに戻った。これらの結果は，発生張力の筋長依存性が結合クロスブリッジの数により決定されていることを示唆する。

ラットスキンド乳頭筋に高分子化合物の dextran (分子量約 500,000) を作用させ格子間隔 (太いフィラメントと細いフィラメントの間隔) を縮小させると伸展時とほぼ同程度の Ca^{2+} 感受性増大が見られた。よって，筋長に依存した Ca^{2+} 感受性の調節機構に格子間隔の変化が大きく関与していることが推測される。一方，スキンド心筋を低濃度のトリプシンで処理するとコネクチンが選択的に分解されて静止張力が低下した。 Ca^{2+} 活性化張力は，静止張力が見られないスラック長 (1.9 μm) では変化しなかったが，筋節長 2.0-2.46 μm の範囲で有意に低下し，長さ一張力関係の傾きが低下した。以上の結果から，心筋の発生張力の筋長依存性は主に格子間隔とコネクチンにより調節され，最終的に結合クロスブリッジの数が増加することで張力が増大することが推察された。

2) α_1 受容体刺激薬の Ca^{2+} 感受性変化に関する研究

酵素処理により単離したラット心室筋細胞に Ca^{2+} 指示薬 fura-2 を負荷し，細胞内 Ca^{2+} 濃度一短縮関係 (Ca^{2+} -trajectory) を得た。カテコラミン α_1 受容体刺激薬であるフェニレフリン (Phe) を作用させると Ca^{2+} -短縮関係は左方移動し Ca^{2+} 応答性の上昇がみられた。この効果は， α_1 受容体拮抗薬であ

るプラゾシンや， Na^+/H^+ 交換系抑制薬である EIPA で完全に消失した。 pH 指示薬である BCECF を心筋細胞に負荷し細胞内 pH を測定したところ，Phe により細胞内はアルカリ化した。プラゾシンと EIPA 投与により元に戻った。また細胞外 pH の上昇を介して，Phe と同程度に細胞内 pH を上昇させたところ， Ca^{2+} -短縮関係は Phe の時と同程度に左方移動し Ca^{2+} 応答性の上昇を示した。以上より α_1 受容体刺激による収縮蛋白系 Ca^{2+} 応答性の上昇は，細胞内 pH の上昇を介していることが示唆された。

3) マウス心筋標本を用いた研究

近年の遺伝子改変技術の進歩により様々な遺伝子改変マウスが作成されるようになり，生理機能の評価が必要になってきた。

(1) マウス心室乳頭筋標本における Ca^{2+} と張力の同時測定

マウス左室乳頭筋を張力測定用トランスデューサーに装着した後， Ca^{2+} 感受性発光蛋白エクオリンを表層細胞に圧注入し細胞内 Ca^{2+} 濃度と張力を生理的温度 (36°C) で同時記録することに成功した。今後，肥大心や不全心における細胞内 Ca^{2+} 動態の検討を行う。

(2) マウス心室筋細胞における Ca^{2+} 感受性評価

強心薬である EMD57033 は Ca^{2+} -短縮関係を左にシフトさせ，PDE 阻害剤 IBMX は Ca^{2+} -短縮関係を右にシフトさせた。

4) 筋小胞体 (SR) Ca^{2+} 放出に及ぼす細胞内 Na^+ の効果に関する研究

フェレット右室乳頭筋をサボニン処理して得られたスキンド標本に蛍光 Ca^{2+} 指示薬を適用し， $SRCa^{2+}$ 放出に対する Na^+ の影響を調べた。 Na^+ を Li^+ や K^+ で置換した種々の濃度の Na^+ 溶液の効果を検討した結果，カフェイン，急速冷却いずれの放出法の場合も，無 Na^+ 溶液に比べて Na^+ 溶液 (1 価の陽イオンを Na^+ で全置換) で放出率が高く， Na^+ 濃度依存性が見られた。この効果は生理的濃度の ATP 存在下で顕著であった。以上より $SRCa^{2+}$ 放出は細胞内 Na^+ 濃度変化により修飾されることが示唆された。

II. 骨格筋の興奮収縮連関に関する研究

1) 電位依存性 Ca^{2+} 放出と Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出 (CICR) の相互作用に関する研究

骨格筋細胞の生理的な収縮は形質膜の脱分極により筋小胞体から Ca^{2+} が放出されて起こる。形質膜

の電位センサーはSR膜上のCa²⁺放出チャネルと機械的に連絡しこれを開口すると想定されているが詳細は明らかでない。一方、高濃度のカフェインは筋小胞体Ca²⁺放出チャネルに直接作用し、CICRを起こす。以前にマウスおよびラット培養骨格筋細胞に於いて、カフェインによるCa²⁺放出がカフェイン存在下に0.5秒以上の強い脱分極パルスを与えると再分極時に停止する現象を報告した。しかし、脱分極によるCa²⁺放出とCICRが同時進行している条件下ではデータの解釈は困難である。この点を解決するため、脱分極パルスを与えた直後に20 mMカフェイン投与したところ、再分極後数秒にわたりCa²⁺放出は起きなかった。同様のタイミングで脱分極パルスを与えるとCa²⁺放出が観察された。よって0.5秒以上の脱分極パルスによりCICRのみが何らかの機構により抑制されることが示唆された。

2) 培養骨格筋細胞における興奮収縮連関成熟度に及ぼす培養液血清濃度の影響

10%血清存在下に培養された筋管細胞では、電位依存性Ca²⁺放出は脱分極パルス終了後も数十ミリ秒にわたり継続し、その後、細胞質Ca²⁺濃度はゆっくりと減少した。0.5%血清下に培養された細胞のCa²⁺トランジェントは立ち上がりの速さとピーク値が増加し、再分極で速かに減少した。低血清培養によりCa²⁺放出能と取り込み能の両者が活性化することが示唆された。

III. 運動生理学的研究

1) 短期間・動的トレーニングの自律神経系および循環器系に対する影響

昨年に引き続き、健康な成人男性2名に毎日1時間、14日間の中等度(最大運動の60%)のトレッドミルによるトレーニングを連続して施行し自律神経系、循環器系に対する影響を調べた。自律神経機能は心拍変動の周波数解析から求めた。合計6名の被験者の成果を合わせて解析した。その結果、トレーニング7日目より夜間睡眠中および運動時の心臓副交感神経機能は亢進し、心拍数と最高血圧は減少した。心エコーにより左心室の拡大、1回拍出量の増加と左室収縮力の増強を伴っていることが確認された。

「点検・評価」

本年度は心筋の収縮調節機構を中心に研究が行われ張力の筋張依存性機構やCa²⁺感受性調節機構、筋小胞体Ca²⁺放出機構に関する新知見が得られた。マウス心筋を用いた実験法も組織、細胞の両レ

ベルで確立され、遺伝子改変マウス心筋の生理機能解析への展望が開けた。循環器系と自律神経系に関する運動生理学的研究は前年同様3年生の研究室配属で行われた。骨格筋の興奮収縮連関に関する研究は米国コロラド州立大学で行われた。今後、それぞれの研究目標を明確にして研究を発展させることが求められる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukuda N, Kajiwara H, Ishiwata S (Waseda Univ), Kurihara S. Effects of MgADP on length dependence of tension generation in skinned rat cardiac muscle. *Circ Res* 2000; 86: e1-6.
- 2) Kajiwara H, Morimoto S¹⁾, Fukuda N, Ohtsuki I¹⁾ (Kyushu Univ), Kurihara S. Effects of troponin I phosphorylation by protein kinase A on length-dependence of tension activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 104-10.
- 3) Mizuno Ju¹⁾, Araki J¹⁾, Mikane T¹⁾, Mohri S¹⁾, Imaoka T¹⁾, Matsubara H¹⁾, Okuyama H (Kawasaki Med Univ), Kurihara S, Ohe T¹⁾, Hirakawa M¹⁾ (Okayama Univ), Suga H (National Cardiovascular Cent Res Inst). Logistic time constant of isometric relaxation force curve of ferret ventricular papillary muscle: reliable index of lusitropism. *Jpn J Physiol* 2000; 50: 479-87.
- 4) Suda N, Dirksen R, Gonzalez A, Beam K. Low serum promotes maturation of excitation-contraction coupling in myotubes. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2000; 439: 555-8.

III. 学会発表

- 1) 本郷賢一, 草刈洋一郎, 川井 真, 栗原 敏, 望月正武. 単一心筋細胞における収縮蛋白系カルシウム感受性に対する α_1 受容体刺激の効果と作用機序. 第64回日本循環器学会総会・学術集会. 大阪, 4月.
- 2) 田中悦子, 栗原 敏. アデニン化合物による心筋細胞Ca²⁺放出チャネル開口に対する修飾機序. 第64回日本循環器学会総会・学術集会. 大阪, 4月.
- 3) Tanaka E, Konoshi M (Tokyo Med Coll), Kurihara S. Modulation of rapid cooling-induced Ca²⁺ release by adenine nucleotides in skinned cardiac muscle of ferrets. *Cardiac Regulatory Mechanisms on Gordon Research Conference*. New Hampshire, July.
- 4) 栗原 敏. エクオリンを用いた心筋細胞内カルシウムシグナリング. 第15回犬山不整脈カンファレンス. 犬山, 8月.

- 5) 石川哲也, 望月正武, 栗原 敏. トロポニンCのCa²⁺親和性変化を介したCa²⁺拮抗剤によるフェレット心室筋の収縮制御. 第23回心筋代謝研究会. 大阪, 9月.
- 6) 福田紀男, 佐々木大輔¹⁾, 石渡信一¹⁾(¹早大), 栗原敏. 心筋の長さ-張力関係のメカニズム. 第38回日本生物物理学会. 仙台, 9月. [生物物理2000; 40: S61]
- 7) 佐々木大輔¹⁾, 藤田英明(アイオワ大), 福田紀男, 栗原 敏, 石渡信一¹⁾(¹早大). 心筋SPOC振動周期と心拍数との相関. 第38回日本生物物理学会. 仙台, 9月. [生物物理2000; 40: S61]
- 8) 臼井永男(放送大), 新宅幸憲¹⁾, 乾 道生¹⁾(¹大阪成蹊大), 栗原 敏, 中神 勝(京都ノートルダム大), 竹内宏一(浜松医大). 立位における姿勢制御の年齢変化に関する一考察. 第55回日本体力医学会大会. 富山, 9月.
- 9) 栗原 敏. 心筋における収縮調節の分子機構. 第7回関西不全心研究会. 大阪, 9月.
- 10) 草刈洋一郎, 本郷賢一, 川井 真, 望月正武, 小西真人(東京医大), 栗原 敏. マウス単離心筋細胞を用いた収縮蛋白質系Ca²⁺感受性の評価. 第117回成医会総会. 東京, 10月.
- 11) Hongo K, Kusakari Y, Kawai M, Mochizuki S, Konishi M (Tokyo Med Coll), Kurihara S. Estimation of myofibrillar responsiveness to Ca²⁺ using tetanus in mouse ventricular myocytes. ISHR The 17th Annual Meeting of the Japanese Section. Osaka, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2000; 32(11): A95]
- 12) Kurihara S, Ishikawa T, Fukuda N, Kusakari Y. Mechanisms of cross-bridge-dependent regulation in cardiac muscle contraction. ISHR The 17th Annual Meeting of the Japanese Section. Osaka, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2000; 32(11): A87]
- 13) Kusakari Y, Kawai M, Hongo K, Mochizuki S, Konishi M (Tokyo Med Coll), Kurihara S. α_1 -stimulant, angiotensin II and endothelin-1 increase myofibrillar responsiveness to Ca²⁺ in rat ventricular myocytes. ISHR The 17th Annual Meeting of the Japanese Section. Osaka, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2000; 32(11): A116]
- 14) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Bay-K 8644 influences the Ca²⁺ affinity of troponin-C through the downstream mechanism in mammalian cardiac muscle. ISHR The 17th Annual Meeting of the Japanese Section. Osaka, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2000; 32(11): A116]
- 15) Tanaka E, Kurihara S. Sodium ion is essential for rapid cooling induced Ca²⁺ release from sarco-
- plasmic reticulum in skinned ferret cardiac muscles. ISHR The 17th Annual Meeting of the Japanese Section. Osaka, Dec. [J Mol Cell Cardiol 2000; 32(11): A116]
- 16) 田中悦子, 栗原 敏. 心筋小胞体Ca²⁺放出チャネル開口におけるNa⁺の影響. 第11回日本病態生理学学会. 福岡, 1月.
- 17) 福田紀男, 大内 仁, 梶原秀俊, 石渡信一(早大), 栗原 敏. 心筋のpCa-張力関係の筋長依存性シフトに及ぼすアシドーシスの影響. 第78回日本生理学会大会. 京都, 3月.
- 18) 草刈洋一郎, 本郷賢一, 川井 真, 小西真人(東京医大), 栗原 敏. マウス心室筋細胞を用いた収縮蛋白質系Ca²⁺応答性の評価. 第78回日本生理学会大会. 京都, 3月.
- 19) 石川哲也, 栗原 敏. 結合クロスブリッジによる心筋の筋長効果の調節. 第78回日本生理学会大会. 京都, 3月.
- 20) 田中悦子, 栗原 敏. 心筋小胞体Ca²⁺放出におけるNa⁺の影響. 第78回日本生理学会大会. 京都, 3月.

IV. 著 書

- 1) Ishikawa T, Kajiwara H, Mochizuki S, Kurihara S. Responsiveness of contractile elements to muscle length change in hyperthyroid ferret myocardium. In: Takeda N, Nagano M, Dhalla NS, eds. The Hypertrophied heart. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2000. p. 83-90.

V. その他

- 1) 田中悦子, 栗原 敏. 中等度・短期間の運動が自律神経機能および心機能に及ぼす影響の経時的変化. デサントスポーツ科学2000; 21: 163-9.
- 2) 石川哲也, 望月正武, 栗原 敏. フェレット心室筋トロポニンCのCa²⁺親和性の張力依存性変化に対する細胞外Ca²⁺濃度の影響. 心筋の構造と代謝—1999—2000; 22: 215-7.
- 3) 田中悦子, 栗原 敏. 急速冷却による心筋小胞体Ca²⁺放出に対するadenine nucleotidesの影響. 心筋の構造と代謝—1999—2000; 22: 219-22.

生化学講座第1

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

研究概要

I. がんの生化学

1. 薬剤抵抗性克服のための研究

1) 癌化学療法（化療）完遂の障害の1つである多剤耐性（MDR）を回避するためP-糖蛋白（Pgp）の基質にならないドキシソルピシン（DXR）の高分子複合体の開発を行っているが，このコンセプトのもとで派生し作製したペプチドとDXRの複合体であるグルタチオン（GSH）結合DXR（GSH-DXR）は，処理細胞にアポトーシスを強く誘導しその機構としてグルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）活性の阻害とGST-P（ヒト型は α ）の発現抑制が強く疑われた。そこで，ラット肝癌細胞AH66培養細胞を用い活性阻害機構をみるためGSH-DXRとGST-Pの分子相互作用を調べた。まずGSTの基質としてGSHの光学異性体（D-Glu-L-Cys-Gly，L-Glu-D-Cys-Gly，D-Glu-D-Cys-Gly）を通常のGSH（L-Glu-L-Cys-Gly）とともに用いて検討するとD-Cysをもつ異性体の基質特異性は極めて低く，これら異性体をパートナーとしたDXRとの複合体もD-Cysを含む複合体でGST-Pへの結合能，GST活性阻害能，そして殺細胞能も低下していた。これらの結果から，GSH-DXRはGST-Pの基質結合部位G-H-siteとの相互作用により酵素活性を阻害し，細胞に対する抗腫瘍効果を増強させていると結論できた。

2) 腎尿細管に由来する腎細胞癌RCCにおける薬物抵抗性調節機能因子発現の正常ヒト近位尿細管細胞との比較は化療抵抗性で化療法選択が困難な腫瘍の1つである多くのRCCの取り扱い上極めて有力な情報を提供してくれる可能性がある。そこでこの薬剤感受性関連因子検討のため，4つの因子（Pgp，MRP， γ GCS，V-ATPase）のmRNA発現量と薬剤感受性を正常2倍体ヒト近位尿細管上皮培養細胞（TEC）と比較した。TECと比較するとRCCのこれら因子発現量は様々だががいして低く，薬剤感受性は同程度かむしろ高いという興味ある結果を示した。また，TECは予定分裂回数を越え分裂をやめる

と，旺盛な分裂期と比較しこれら因子の発現量に変動がみられ，腎から採取した尿細管の性格に近似していた。この結果は薬剤抵抗因子が様々な程度にモザイク状発現を示すRCCの化療を検討する時，TEC細胞がこの効果判定推（予）測の標準細胞として利用できる可能性がある。

2. 細胞内ユビキチン化蛋白の解析と生物学的意義

1) ストレス誘導性のユビキチン（Ub）化蛋白を研究のため，熱負荷K562細胞から抗Ub抗体カラムで同蛋白群を精製した。しかしUb鎖長の不均一性により各成分の完全純化は困難で常法による同定は不可能だった。そこで「① 精製蛋白の酵素的断片化 ② UbC末端領域ペプチド（UCP）抗体によるUCP一標的蛋白断片の選択的分離 ③ 各断片の単離とエドマン分解」からなる同定法を確立した。その結果，多数の標的蛋白の中から複数のアミノ酸配列を得，現在解析を進めている。

2) 培養白血病細胞数株の核不溶性画分から大量の新規低分子ユビキチン化蛋白を見出し，単離・同定の結果ユビキチン化ヒストンH2Aの限定分解産物と判明した。アセチル化等のヒストン化学修飾による遺伝子発現調節は白血病の発症と密接な関連があり，ユビキチン化ヒストンの限定分解の発癌を含む生物学的意義を特定するため現在，限定分解産物の動態解析と分子機構の解明について研究を進めている。

II. 細胞内蛋白輸送とカルパイン

多剤耐性原因蛋白の1つ，成熟型PgpはRERで合成され，Golgi装置で成熟し，膜表面に発現し機能を発揮後寿命とともにendocytosisで細胞内に取り込まれ，最終的にlysosomeで分解されるがこの分子寿命の決定にカルパインの関与が示唆された。これに加え細胞内蛋白輸送とカルパインの関連全般を検討中でありendocytosisのみならずクラスリン，アダプター蛋白が相互作用するexocytosis，すなわち機能性外分泌をgrowth hormone（GH）分泌ラット下垂体腫瘍Mt/TS細胞でみると，GH分泌顆粒成熟と分泌にカルパインの関与を裏付けるデータが示された。

III. その他

1) アルコール性肝障害と肝由来糖蛋白糖鎖合成不全

アルコール性肝障害時にみられる肝由来N型複合糖鎖をもつ糖蛋白の糖鎖合成不全はcarbo-

hydrate-deficient glycoprotein syndrome (CDGS) の各型と異なりその変異は肝由来蛋白に限られしかも断酒により可逆的である特徴をもつ。この糖鎖転移障害に関与する phosphomannomutase の活性低下はアルコールあるいはその代謝産物による酵素の競合性活性阻害であり *pmm2* の mRNA 発現異常による蛋白発現障害でないことが解明された。

2) 筋萎縮性側索硬化症の進行にともなう血清中 TGF- β 1 の増加

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) では、病歴が長い ALS 患者ほど IV 型コラーゲンの血清中濃度が高く、これには細胞外マトリクス発達因子の TGF- β 1 も高いこともみられた。因果関係は現在不明である。

「点検・評価」

本年度は昨年度につづき多剤耐性をクリアするための臨床利用可能な薬剤の性質を確立するためその薬剤効果の本体を用いた作用機序の検討が重点的に行われ、臨床応用の可能性が充分手応えとして得られた。一方、ユビキチン化蛋白の解析も新しいコンセプトのもと開始された。ユニークな発想と展開であるが医学への応用を視野に入れた展望と主導性の発揮そして今後の方向づけが必須である。また、臨床治療での治療法ふり分けのための貴重な指標となる可能性と発癌機構への関与が考えられる白血病に特異的に発現するユビキチン化ヒストン H2A 断片化は今後生物活性の解明など医学への応用、細胞生物学的発展が注目される。また、Pgp のライフサイクルの研究から派生した細胞内蛋白輸送のメカニズムとカルシウム依存性プロテアーゼの関与が機能性蛋白分泌すなわちクラスリン依存性分泌等も研究の対象となりデータの蓄積がなされている。

教育は、主に、2年生そして3年生の一部にかかわっている。多くの時間をこれに傾注したが、カリキュラム上地理的制約も加わり2年生学生との contact が欠けたきらいは否めず、早期に2年生前期に対しての教育態勢の改善と充実の必要性が痛感される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohkawa K, Takada K, Asakura T, Hashizume Y, Okawa Y, Tashiro K, Ueda J, Itoh Y, Hibi N (SRL). Calpain inhibitor inhibits secretory granule maturation and secretion of GH. *Neuroreport* 2000; 11: 4007-11.

- 2) Daino H¹⁾, Matsumura I¹⁾, Takada K, Odajima J¹⁾, Ueda S¹⁾, Shibayama H¹⁾, Ikeda H¹⁾, Hibi M¹⁾, Machii T¹⁾, Hirano T¹⁾, Kanakura Y¹⁾ (Osaka Univ). Induction of apoptosis by extracellular ubiquitin in human hematopoietic cells; possible involvement of STAT3 degradation by proteasome pathway in interleukin 6-dependent hematopoietic cells. *Blood* 2000; 15: 2577-85.

- 3) Takada K, Hirakawa T, Yokosawa H (Hokkaido Univ), Okawa, Y, Taguchi H (Tokyo Inst Tech), Ohkawa K. Isolation of ubiquitin-E2 (ubiquitin-conjugating enzyme) complexes from erythroleukaemia cells using immunoaffinity techniques. *Biochem J* 2001; 356: 199-206.

III. 学会発表

- 1) 宝井幸治, 小林孝彰, 加藤修一(都立神経病院), 持尾聡一郎, 井上聖啓. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の罹病期間と血清 IV 型コラーゲンとの関係について. 第 41 回日本神経学会総会. 松本, 5月.
- 2) 朝倉 正, 伊藤吉賢, 大川 清, 塚田 裕 (SRL). グルタチオン結合ドキシソルピシンはグルタチオン S-トランスフェラーゼ-P (GST-P) を標的として殺細胞効果を増強する. 第 16 回日本 DDS 学会大会. 秋田, 7月. [*Drug Delivery Syst* 2000; 15: 348.]
- 3) Takagi M, Yamauchi T, Araki K, Hashimoto Y, Searashi T, Inoue M, Ohata G, Toda G, Takada K, Hirakawa T, Ohkawa K. Purification and electrophoretic features of serum multiubiquitin-protein conjugates from patients with alcoholic liver disease. The 10th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism. Yokohama, July.
- 4) 薄葉輝之, 高田耕司, 石橋由朗, 大川 清, 青木照明. 大腸癌のタイプと組織内ユビキチンレベルの関係. 第 56 回日本消化器外科学会総会. 秋田, 7月.
- 5) 朝倉 正, 橋爪由紀夫, 大川 清, 酒井正春(北大), 塚田 裕 (SRL). グルタチオン結合ドキシソルピシンは GST-P 基質結合部位への結合による酵素阻害が抗腫効果を増強する. 第 59 回日本癌学会総会. 横浜, 10月. [*日癌会* 59 回総会記 2000: 1807.]
- 6) 田代健一, 朝倉 正, 橋爪由紀夫, 石橋由朗, 青木照明, 大川 清. グルタチオン結合ドキシソルピシンの殺細胞効果発現における GST- π の関与. 第 59 回日本癌学会総会. 横浜, 10月. [*日癌会* 59 回総会記 2000: 2806.]
- 7) 大久保紀子¹⁾, 朝倉 正, 柴崎敏昭¹⁾ (共業大), 大川 清. ヒト腎癌由来細胞株と正常ヒト近位尿管上皮細胞株の薬剤感受性の比較. 第 59 回日本癌学会総

会。横浜，10月。[日癌会 59 回総会記 2000：3809.]

- 8) 朝倉 正，大久保紀子¹⁾，伊藤吉賢，柴崎敏昭¹⁾ (共
筆大)，大川 清。ヒト腎細胞癌と正常ヒト近位尿管
上皮細胞における薬剤感受性の比較。第 73 回日本生
化学会大会。横浜，10月。[生化学 2000；72：1055.]
- 9) 大川 清，朝倉 正，高田耕司，大川 豊，日比 望
(SRL)。成長ホルモン分泌に対するカルパイン阻害剤
の効果。第 73 回日本生化学会大会。横浜，10月。[生
化学 2000；72：776.]
- 10) 高田耕司，平河多恵，大川 清。マルチユビキチン
化蛋白質の効率的同定法の検討。第 73 回日本生化学
会大会。横浜，10月。[生化学 2000；72：772.]
- 11) 大川 豊，高田耕司，青木勝彦，薄井紀子，田嶋尚
子，大川 清。THP-1 細胞の分化誘導によるユビキチ
ン化ヒストン H2A とその限定分解産物量の変動。第
73 回日本生化学会大会。横浜，10月。[生化学 2000；
72：1085.]
- 12) 薄葉輝之，高田耕司，石橋由朗，青木照明，大川 清。
大腸癌におけるユビキチン化蛋白質の精製と同定。第
59 回日本癌学会総会。横浜，10月。[日癌会 59 回総
会記 2000：492.]
- 13) Takada K, Tokunaga T, Iwamuro S, Hirakawa
T, Ohkawa K. Purification of ubiquitin conjugates
from PC12h cells. 30th Annual Meeting Society
for Neuroscience. New Orleans, Nov.
- 14) 高田耕司，青木勝彦，平河多恵，大川 清。生物材
料からのユビキチンタンパク質複合体の精製・同定
法。日本動物学会関東支部第 53 回大会。習志野，3月。
- 15) 青木勝彦，大川 豊，高田耕司，大川 清。クロマ
チン画分のユビキチン化ヒストン H2A プロセッシング
産物。日本動物学会関東支部第 53 回大会。習志野，3
月。
- 16) 瀬嵐康之，山内真義，大畑 充，井上貴博，上竹慎
一郎，高木 優，中島尚登，戸田剛太郎，高田耕司，朝
倉 正，大川 清。HepG2 細胞分泌 transferrin 糖鎖構
造の変化と Phosphomannomutase 活性の関係。第 21
回日本アルコール医学生物学研究会学術集会。東京，3
月。[アルコールと医生物 1999；19：19-22.]

生化学講座第 2

教授：大川 清 癌の生化学，病態生化学
(兼任)

教授：村上 安子 生化学

助教授：松藤 千弥 分子生物学

研究概要

I. オルニチン脱炭酸酵素 (ODC) の分解調節機構

26S プロテアソームによるアンチザイム (AZ) と ATP に依存的でユビキチンに非依存的な ODC 分解の原型は，ユビキチンを持っていない大腸菌の ATP-依存的プロテアーゼにみられる。しかし，26S プロテアソームの作用機構を解析したところ，大腸菌とは異なり，26S プロテアソームの調節ユニットのみでは ODC をアンフォールドできないこと，一旦プロテアソーム内部に取り込まれた ODC は分解されなければ ATP の有無にかかわらず外には殆ど放出されないことが明らかになった。一方，僅かに放出された ODC は GroEL に捕捉されることから ODC はプロテアソーム内部でアンフォールドされた状態で存在すると推定された。これらの結果は 26S プロテアソームがたんぱく分解専用のシステムであることを示唆するものと思われる。

II. アンチザイムの多様性と生理機能に関する研究

1. アンチザイム 1 (AZ1) の細胞内局在

AZ1 の細胞内局在を解析する目的で，Green Fluorescent Protein と AZ1 融合遺伝子を哺乳動物細胞内に発現させ，生細胞での発現産物の局在を蛍光顕微鏡により調べた。CHO 細胞に融合たんぱく質を発現させると細胞質に優位に存在した。興味あることに，そこに核外輸送の阻害剤である Leptomycin B を添加すると融合たんぱく質は核内に蓄積された。このことから AZ1 は核と細胞質間を行き来していることが明らかとなった。さらに AZ1 のアミノ酸の部分欠失および部位特異的変異導入の解析から，AZ1 には Nuclear Export Signal が二カ所存在することを明らかにした。

2. アンチザイムノックアウトマウスにおける研究

AZ1 は全身に発現する AZ ファミリーの主要メンバーである。前年度までに AZ1 遺伝子ノックアウトマウス (AZ1 欠損マウス) は，胎生 16.5~18.5 日を中心とする胎生後期に部分致死性を示すことを明

らかにしたが、その死因について解析を進めた。その結果胎生 14.5~15.5 日の AZ1 欠損マウスには、低体重、皮膚の蒼白、全身の浮腫が見られる個体が多く、一部には種々の程度の皮膚に点状出血が観察された。組織学的には肝重量の減少と細胞構成の変化、体幹骨格筋の低形成を認め、さらに心臓の連続切片解析により、心室中隔欠損や薄い右室壁が高率に見られた。AZ1 欠損のヘテロ接合体にもこれらの異常の一部が見られることがあったが、野生体には全く検出されなかった。以上の結果は、AZ1 の欠損が、心臓循環系、骨格筋、肝臓などの発生の特定の段階に影響を与えることを示すものである。

3. アンチザイムノックアウト細胞における研究
AZ1 ノックアウトマウスから調整した胎児線維芽 (EF) 細胞の増殖、ODC 活性ならびに細胞内ポリアミン濃度の動態を解析した。その結果、通常培養条件下ではいずれも非欠損細胞と差はないことが明らかになった。また、ポリアミン添加により惹起されるたんぱく質合成依存性の ODC 分解促進も非欠損細胞に比して弱いながら明らかに観察された。これらの結果は ODC 分解調節において AZ1 が主要な AZ であるが、AZ1 以外に AZ1 の機能を代償する AZ が存在することを示している。実際、ノックアウト細胞の抽出液に AZ2 が存在しており、それが細胞のポリアミン処理によって増加することを確認した。

4. アンチザイム 2 の生理機能の解析
AZ2/pMAMneo 導入 HTC 細胞を用いて、AZ2 の生理機能を詳細に解析した。その結果、AZ2 は AZ1 よりは弱い ODC 分解を促進し、ポリアミンの取り込みを阻害すること、これらは AZ2 自体の作用による (AZ2 が AZ1 をリクルートすることによるのではない) ことを明らかにした。また、AZ2 を過剰発現すると細胞内ポリアミン濃度が低下し、増殖が阻害されることを見出した。

5. 分裂酵母の ODC 分解機構
これまでに、分裂酵母の S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素遺伝子のノックアウト株を作製し、ポリアミンによる ODC の抑制が、AZ 依存性の ODC 分解によることを明らかにしていた。今年度はさらに阻害剤を用いて ODC 分解が 26S プロテアソームによって触媒されることを示した。

6. ゼブラフィッシュの ODC 調節機構
ゼブラフィッシュのアンチザイムインヒビターの cDNA (3' 側一部欠損) をクローニングし、His-tag 融合蛋白質として発現し、ゼブラフィッシュの 2 種類の AZ の活性に対する阻害ならびにゼブラフィッ

シュの ODC・AZ 複合体からの ODC 放出活性を確認した。これは前年度までの結果とともに魚類においても哺乳動物と類似の AZ-アンチザイムインヒビターを介するポリアミンの調節機構が存在することを示唆するものである。

III. がんとアンチザイムの関連

1. ヒト神経芽腫株化細胞における細胞分化とポリアミン代謝の関連

アンチザイムが細胞分化に関わる可能性を調べるために、前年度に引き続いて神経芽腫の分化・増殖とポリアミン代謝との関連をヒト神経芽腫株化細胞 10 種において検討した。Nerve growth factor (NGF) ないし Retinoic acid (RA) 添加による分化誘導は 5 株で認められたが、Trk-A や p75NTR の発現及び AZ 遺伝子の変異との相関は認められなかった。また、細胞内 ODC レベルとも相関しなかった。

IV. 翻訳フレームシフトを標的とした抗 HIV 薬の開発

東京大学・中村義一教授、微生物化学研究所・村岡靖彦部長らとの共同研究により、HIV の増殖に必須の翻訳フレームシフトを標的とした薬剤開発を行っている。これまでに CHO 培養細胞に目的のフレームシフト信号 mRNA 配列を組み込んだ指示遺伝子を安定発現させる検定系を構築した。本年度は微生物化学研究所が毎週供給する微生物培養液中を継続的にスクリーニングする体制を整え、年間約 1,500 検体を調べた。一次、二次スクリーニングを通過した試料は 5 検体であったが、いまだに有効成分の単離精製には至っていない。

V. 人工肝臓構成細胞の解析

杏林大学・永森静志教授、臨床検査医学・松浦知和博士らとの共同研究により、バイオ人工肝臓開発のためバイオリクターに充填して用いるヒト肝細胞癌由来株化細胞の遺伝子発現把握のために、GeneChip による mRNA 発現解析と二次元電気泳動法による分泌プロテオーム解析を実施した。

「点検・評価」

ポリアミンは細胞の増殖に必須の因子である。また、細胞の分化にも重要な役割を果たしていることが明らかにされている。当講座では、ポリアミンを調節する蛋白質である AZ の分子機能を解析し、ODC の分解制御機構や発現における AZ の特異な

性質を発見してきた。現在の目標は、AZ 調節の細胞制御系全体における位置付けを明らかにし、また、AZ の個体レベルでの役割や病態との関連を解明することである。さらに、AZ の特異的な発現機構と性質の医学的応用を目指している。本年度の成果は AZ ノックアウトマウスの形態異常を見出したことである。これに関連して AZ1 遺伝子の上流および下流に存在する転写因子結合配列の検索を行ったところ、心臓の分化に関係のある配列、特に心特異的ホメオボックス転写因子 Nkx2.5 結合配列が多数みられた。現在、Nkx2.5 のアンチセンスオリゴを導入した培養細胞の AZ1 の転写応答や心筋分化の応答を解析中である。本年度はまた、AZ2 が明らかに AZ1 の作用を代償することが確認された。これに関しては、現在 AZ1 と AZ2 の二重ノックアウトマウスを作製中である。がん と AZ との関連については、AZ1 のノックアウトマウスを用いて発がん感受性を検討したが関連性は見られていない。AZ1 と AZ2 の二重ノックアウトマウスの観察や発がんをきたす遺伝的変異マウスと AZ1 ノックアウトマウスとの交配実験などにより、AZ のがん化への関与をさらに検討する予定である。

本年度は、生化学講座 1 とともにかなりの時間を投入して準備して、基礎医科学 II・機能系実習・生化学の実習の内容と実習形式を大幅に改変した。生命現象からゲノムへのつながりを分子のレベルで実感できるように、なぜ白いの？—マウス体色発現のメカニズム—と題して、白、黒のマウスについてチロシナーゼ遺伝子の 1 塩基対の違いを検出し、その違いがチロシナーゼたんぱく質の発現と機能にどのように影響するかをしらべる実習を全員で行った。さらにチロシナーゼと病気の関連について各自でしらべレポートにまとめた。この実習は本年度から始まった Teaching assistant (TA) の参加があって可能になったが、来年度は、学生が自主的に参加して実習を心から楽しめるようにさらに工夫したい。また、実験の足並みが揃わないために起こる待ち時間を少なくするためには実習環境の整備が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- Kim LK¹⁾, Matsufuji T, Matsufuji S, Carlson BA²⁾, Kim SS¹⁾, Hatfield DL²⁾, Lee BJ¹⁾ (¹Seoul National Univ, ²NIH). Methylation of the ribosyl moiety at position 34 of selenocysteine tRNA^[Ser] is governed by both primary and tertiary structure. RNA 2000; 6: 1306-15.
 - Tanahashi N¹⁾, Murakami Y, Minami Y²⁾, Shimbara N³⁾, Hendil KB⁴⁾, Tanaka K¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst, ²Oita Univ, ³UP Science, ⁴Univ of Copenhagen). Hybrid proteasome: induction by interferon-g and contribution to the ATP-dependent proteolysis. J Biol Chem 2000; 275: 14336-45.
 - 村上安子, 松藤千弥. オルニチン脱炭酸酵素とアンチザイム. 実験医 2001; 19: 173-9.
 - 村上安子, 松藤千弥. 迅速なポリアミン制御を可能にするオルニチン脱炭酸酵素の分解系. 化学と生物 2001; 39: 171-6.
- ### III. 学会発表
- 村上安子. アンチザイムの細胞増殖抑制作用の分子機構. 文部省科学研究費特定領域研究 C「細胞のがん化防御に関する研究」班会議. 札幌, 7月.
 - 松藤千弥, 松藤民子. 抗セレンシステイン tRNA 自己抗体が認識する抗原決定部位. 第 2 回日本 RNA 学会年会, 東京, 7月. [抄録集: 97]
 - 松藤千弥. フレームシフト蛋白質アンチザイム. 第 13 回 Cell Biology of the Liver. 東京, 8月.
 - 村上安子. オルニチン脱炭酸酵素とアンチザイム. 学術振興会・科学研究費「企画」公開ワークショップ「ユビキチンワールド: 新しい生体反応制御システム」. 札幌, 9月.
 - 村井法之, 松藤千弥, 棚橋伸行¹⁾, 田中啓二¹⁾, 村上安子. (¹都臨床研). オルニチン脱炭酸酵素の分解機構. 第 73 回日本生化学会大会. 横浜, 10月. [生化学 2000; 72: 772]
 - 大城戸真喜子, 村上安子, 松藤千弥. アンチザイムを誘導するポリアミンの局在. 第 73 回日本生化学会大会. 横浜, 10月. [生化学 2000; 72: 1041]
 - Hascilowicz T, 村井法之, 松藤千弥, 村上安子. Zebrafish (Danio rerio) ornithine decarboxylase. 第 73 回日本生化学会大会. 横浜, 10月. [生化学 2000; 72: 1041]
 - 孟 興麗, 吉澤祥子, 村上安子, 杉谷善信^{1),2)}, 山中ひとみ^{1),2)}, 野田哲生^{1),3)}, 松藤千弥 (¹癌研・細胞生物, ²科技団 CREST, ³東北大・医・分子遺伝). マウスアンチザイム 1 遺伝子 (AZ1) のノックアウトによる胎児・新生児部分致死. 第 117 回成医学会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2000; 115: 647-8]
 - 松藤民子, 松藤千弥. 自己免疫性肝炎患者血清中の抗セレンシステイン tRNA 抗体の特異性. 第 4 回日本肝臓学会大会. 神戸, 10月. [肝臓 2000; 41(Suppl. 2): A366]
 - Chattopadhyay M, 村上安子, 松藤千弥. Ant-

izyme-mediated regulation of ornithine decarboxylase in fission yeast, *Schizosaccharomyces pombe*. 第23回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月. [講演要旨集: 794]

- 11) 中松友花, 多比良和誠(東大院・工), 松藤千弥. ランダム配列プールからの翻訳フレームシフト信号配列のスクリーニング. 第23回日本分子生物学会年会. 神戸, 12月. [講演要旨集: 658]
- 12) 棚橋伸行¹⁾, 野田千征子²⁾, 村上安子, 南 康文³⁾, 新原直樹⁴⁾, 田中啓二^{1),5)} (1都臨床研・分子腫瘍・細胞生物, 2兵庫大短大部, 3大分医大・生化1, 4アップサイエンス・研究部, 5科技団CREST). PA28とPA700を共有するハイブリッドプロテアソームの同定と組織動態. 第22回日本分子生物学会年会. 福岡, 12月. [講演要旨集: 662]
- 13) Chattopadhyay M, 村上安子, 松藤千弥. 分裂酵母S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素およびアンチザイム遺伝子破壊株におけるアンチザイム依存性ODC分解の解析. 日本ポリアミン研究会第16回研究発表会. 大津, 1月. [講演要旨集: 30]
- 14) Meng X, Matsufuji S, Murakami Y, Sugitani Y^{1),2)}, Yamanaka H^{1),2)}, Noda T^{1),2),3)} (1Cancer Inst, 2CREST, 3Tohoku Univ School of Med). Observations on the partial lethality of Antizyme 1 knockout mouse. 日本ポリアミン研究会第16回研究発表会. 大津, 1月. [講演要旨集: 31]
- 15) 川浪大治, Chattopadhyay G, 孟 興麗, 村井法之, 村上安子, 松藤千弥. 遺伝子ノックアウト細胞におけるアンチザイム1の機能解析. 日本ポリアミン研究会第16回研究発表会. 大津, 1月. [講演要旨集: 32]
- 16) 村上安子. オルニチン脱炭酸酵素とアンチザイム. 特定領域研究(A)(B)合同シンポジウム「蛋白質分解: 拡大するバイオロジーと病態」. 東京, 2月.

IV. 分担著書

- 1) Murai N, Yoshida M. The analysis of biomolecular interaction [Molecular chapter one]. In: Nagata K, Handa H, eds. Real-time analysis of BIACORE. Tokyo: Springer-Verlag Tokyo, 2000. p. 87-94.
- 2) 田中啓二¹⁾, 棚橋伸行¹⁾, 村上安子 (1都臨床研). ユビキチンプロテアソーム系. 鈴木紘一, 木南英紀, 田中啓二編. タンパク質分解. 東京: シュプリンガー・フェアラーク東京, 2000. p. 37-48.
- 3) 松藤千弥, 藤原俊伸¹⁾, 中村義一¹⁾ (1東大医科研). リコーディング. 志村令郎, 渡辺公綱編. RNA研究の最前線. 東京: シュプリンガー・フェアラーク東京, 2000. p. 139-49.

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. ヌクレオチド受容体の細胞機能調節における役割に関する研究

ATP, ADPおよびUTPが細胞外より種々の細胞に存在するヌクレオチド受容体に作用し, 細胞の機能調節に重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。ヌクレオチド受容体はイオンチャネル内蔵型のP2X受容体と, Gタンパク共役型のP2Y受容体に大別される。ウシ副腎皮質束状層細胞においては, 糖質コルチコイド産生を促進するP2Y受容体が存在していることを我々は報告しており, また中枢神経系には行動や痛みの受容に関与していると推定されるP2X受容体が存在している。しかしながら, これらヌクレオチド受容体を介する反応の生理的意義およびその機序については, いまだ不明な点が多い。そこで現在我々はウシ副腎皮質細胞およびラットまたはマウスの脳を用いて研究を行っている。

1. ウシ副腎皮質束状層細胞のP2Y受容体について

P2Y受容体は現在のところ, P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁の5つのサブタイプがクローニングされている。そのうち, P2Y₁₁はGqタンパク以外にGsタンパクと共役していることが報告されているが, その他はGqタンパクと共役している。我々はこれまで, ウシ副腎皮質束状層細胞にGqタンパクと共役しているP2Y受容体の存在は確認していたが, 今回はGsタンパクと共役しており, cAMP産生を促進することにより糖質コルチコイド産生を刺激するP2Y受容体が存在する可能性を示唆した。しかしながら, RT-PCRによりP2Y受容体mRNAの発現を調べたところ, Gqタンパクと共役しているP2Y₂のみしか検出できなかった。また, 糖質コルチコイド産生およびcAMP産生に対する各種ヌクレオチド誘導体によるpotency orderや受容体抑制薬による抑制の度合いから, ウシ副腎皮質束状層細胞のcAMP産生を促進するP2Y受容体はこれまで報告されているP2Y₁₁以外の新しいサブタイプであ

ることが確実であり、クローニングを行っている。

2. ウシ副腎皮質束状層細胞に存在する P2Y 受容体の生理的役割について

副腎皮質束状層細胞は、糖質コルチコイド産生を介してストレスに対応するのがその生理的役割の一つである。ストレス時に脳下垂体より放出され副腎皮質束状層細胞を刺激する生理活性物質は副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) である。ACTH はその受容体に作用し Gs タンパクを介して adenylyl cyclase を活性化し、細胞内 cAMP を増加することにより糖質コルチコイド産生を促進する。今回、我々は細胞外 ATP が ACTH による糖質コルチコイド産生促進および cAMP 産生促進を増強することを発見した。その作用機序は不明であるが、おそらく Gs タンパクと adenylyl cyclase 間にその作用点があることを推測する結果を得ている。

3. 吸入麻酔薬の作用機序とヌクレオチド受容体との関係に関する研究

吸入麻酔薬の麻酔作用の機序は未だに明確ではない。一方、中枢神経系において、痛み受容体に対する P2X 受容体の関与が示唆されている。我々はこれまでの研究から、吸入麻酔薬は P2X 受容体に直接影響を与えることにより麻酔作用を発現することを示唆した。P2X 受容体には現在 7 つのサブタイプがクローニングされている。今回、吸入麻酔薬の麻酔作用にどのサブタイプが関与しているのかを検討した。各サブタイプの cDNA を用いて P2X 受容体を HEK293 細胞に強制発現し、その性質を調べた。その結果、P2X₃、P2X₄、P2X₄₊₆ を発現した細胞において、ATP による内向き電流が確認された。また、P2X₃ 発現細胞では ATP により細胞内 Ca²⁺ の増加を認めた。今後これらの現象を指標にし、吸入麻酔薬の作用機序を検討する予定である。

4. UTP による Ca²⁺ 流入機構に関する研究

細胞内への Ca²⁺ 流入機構は、電位依存性 Ca チャネル、リガンド作動性 Ca チャネル、および受容体作動性 Ca チャネルの 3 つに大別される。受容体作動性 Ca チャネルの一つに容量依存性 Ca チャネルがある。先に我々は、ウシ副腎皮質束状層細胞において UTP が P2Y 受容体を介して容量依存性 Ca チャネルを活性化することを認めた。今回、その機序を解明するために細胞骨格、特にアクチン線維の配列との相関を調べたところ、UTP のこの作用発現には、アクチン線維の integrity が必要であることが示唆される結果を得た。

II. ACTH の糖質コルチコイド産生促進作用機序に関する研究

副腎皮質束状層細胞における糖質コルチコイド産生の律速段階は、前駆物質であるコレステロールの側鎖切断反応であるが、それを調節しているのは、この反応に関与する酵素系が局在しているミトコンドリア内膜へのコレステロールの移送過程であることが明らかにされている。その詳細な機序については未だ不明であるが StAR タンパクが関与していることが示唆されている。我々は StAR タンパクのウシ副腎皮質束状層細胞における ACTH 刺激による発現を検討したところ、ACTH で細胞を 1 時間刺激しても観察できなかった。したがって、他の新しい因子が重要な役割を果たしている可能性が示唆され、現在その因子を探索している。

III. キノロン薬と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の薬物相互作用による痙攣誘発に関する研究

キノロン薬が痙攣を誘発する可能性のあることは良く知られており、その痙攣誘発作用は NSAIDs との併用により増強されることが報告されている。そこで今回 NSAIDs の種類により薬物相互作用の強さに差があるか否かを、マウス脳室内投与による痙攣誘発を指標として検討した。メフェナム酸、アスピリン、ジクロフェナックはキノロン薬との同時投与でもキノロン薬の痙攣誘発作用を増強しなかったが、ピフェニル酢酸及びフルルピプロフェンでは、キノロン薬との同時投与により痙攣誘発作用の増強が認められた。以上のことから、キノロン薬との同時投与による痙攣誘発を指標として、薬物相互作用の強弱から NSAIDs を分類できる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上昇作用に関する研究

エリスロマイシンがマウスにおいて内因性糖質コルチコイドレベルを上昇させ、それがエリスロマイシンの抗炎症作用の一端を担う可能性を示してきた。今回、このエリスロマイシンの作用が、去痰薬であるカルボシステインとの併用により増強されることを示した。この結果より、気道炎症性疾患を治療する時には、エリスロマイシンとカルボシステインを併用することにより、より強い抗炎症作用が期待できる。

V. 海苔に含まれるオリゴペプチドに関する研究

海苔オリゴペプチド (NOP) は、海苔をペプシンにより分解処理することにより消化管からの吸収率を高めた顆粒状食品である。そして、他の食物由来の多くのオリゴペプチドと同様に、NOPにはアンジオテンシン変換酵素阻害作用および自然発症高血圧ラットにおける血圧上昇抑制効果が報告されている。そこで今回は、ヒト血圧におよぼす影響を検討した。4週間投与により正常血圧者群に対して影響は観られなかったが、高血圧者群において血圧下降傾向が認められた。

VI. 治験における被験者背景に関する研究

治験、特に第1相試験において治験薬の安全性を判定する上で被験者の背景因子は重要である。今回、1) 生活習慣と臨床検査値との関連性、および 2) 治験実施におけるSMOの支援体制の実際についてアンケート調査を行った。

「自己点検・評価」

1. 教育

講師以上は全員講義および症候学演習に参加した。統合型カリキュラムのため一人が担当する講義時間は少なくなっているが、逆にそれだけ準備のための時間が十分取れているようである。また、各自の講義における学生の出席も50-70%で比較的多いようである。しかしながら今後講義内容や方法に改善を加える必要を認める。薬理学実習については、最近の学生の集中力持続時間に減少傾向が見られ実習内容と方法について検討する必要がある。

2. 研究

今年の研究活動も、ヌクレオチド受容体の副腎皮質機能および中枢神経機能における生理的役割の解明を中心に行った。その過程で、副腎皮質細胞には、我々がすでに発見している電位依存性Caチャンネル以外に容量依存性Caチャンネルが存在し、副腎皮質細胞における糖質コルチコイド産生調節に関与していることが判明した。そして、そのチャンネルの機能を維持するためには細胞骨格の一つアクチン線維のintegrityが重要であることを示す結果を得た。この研究は国領校生物学研究室の寺坂教授との共同実験により行われた。また、ヌクレオチド受容体はP2XおよびP2Yに大別されるが、各々の受容体のサブタイプは現在幾つかクローニングされつつあるが、我々は副腎皮質細胞にこれまで報告されていないP2Y受容体サブタイプの存在を示唆する結果を昨年得たが、クローニングに手間取り未だ成功してい

ない。また、マクロライド薬と去痰薬であるカルボシステインを同時投与するとマクロライド薬の抗炎症作用が増強される可能性を示す臨床重要な結果を得た。

今年度は、昨年得た基礎データを基に、ある程度の成果が得られ、かつ論文として発表できたと考えている。しかしながら、得られた結果を深く掘り下げ、よりoriginalityある研究に発展させていくことが重要な課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Masaki E, Ebisawa T, Kondo I, Hayashida K, Matsumoto Y, Kawamura M. P2-purinergic receptor antagonists reduce the minimum alveolar concentration of inhaled volatile anesthetics. *Brain Res* 2000; 864: 130-3.
- 2) Kageyama S, Nakamichi N, Sekino H, Fujita H, Nakano S. Comparison of the effects of acarbose and voglibose on plasma glucose, endogenous insulin sparing, and gastrointestinal adverse events in obese subjects: a randomized, placebo-controlled, double-blind, three-way crossover study. *Current Therapeutic Research* 2000; 61(9): 630-45.
- 3) Ebisawa T, Kondo I, Masaki E, Hori S, Kawamura M. Capacitative calcium entry is involved in steroidogenesis in bovine adrenocortical fasciculata cells. *J Endocrinol* 2000; 167: 473-8.
- 4) Masaki E, Yamazaki K, Ohno Y, Nishi H, Matsumoto Y, Kawamura M. The anesthetic interaction between adenosine triphosphate and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the rat. *Anesth Analg* 2001; 92: 134-9.
- 5) Kondo I. Protein kinase C potentiates capacitative Ca²⁺ entry that link to steroidogenesis in bovine adrenocortical cells. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82: 210-7.
- 6) 小沼康男, 林田恵子, 西 晴久. 細胞外 adenosine 5'-triphosphate のウシ副腎皮質ホルモン産生促進作用に対する protein kinase C の関与. *慈恵医大誌* 2000; 115: 527-33.
- 7) 齊藤雅信¹⁾, 萩野浩志²⁾, 川合正允³⁾ ('白子研究開発センター'), 中道 昇. 海苔オリゴペプチドの正常および高血圧者に対する影響. *医と薬学* 2000; 44(2): 297-306.
- 8) 林田恵子, 村上 稔, 西 晴久. 甘茶主成分であるフィロズルシン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* 2001; 116(1): 1-6.

9) 堀 誠治, 佐藤淳子, 仙石鍊平, 小沼康男, 川村将弘. テオフィリン誘発痙攣に関する研究—テオフィリンとアミノフィリンの痙攣誘発作用の差異について. 日小児臨薬理会誌 2000; 13(1): 137-9.

II. 総 説

- 1) 堀 誠治. 薬物・生体異物代謝の第1相反応 a: CYP による薬物・生体異物代謝の概略. Bio Clin 2000; 15(7): 412-5.
- 2) 堀 誠治. MRSA 感染症治療薬: グリコペプチド薬, アルベカシン. 今月の治療 2000; 8(7): 818-22.
- 3) 堀 誠治. 副作用 相互作用 ニューキノロン薬と非ステロイド系抗炎症薬. 感染と抗菌薬 2000; 3(2): 191-6.
- 4) 堀 誠治. 抗菌薬の使い方 8 副作用と使い方. Mebio 2000; 17(10): 70-8.
- 5) 堀 誠治. ATP, アデノシンの全身における作用. LiSA 2000; 7(12): 1172-6.

III. 学会発表

- 1) Nishi H, Kawamura M. P2Y receptor which is linked to adenylate cyclase in bovine adrenocortical cells. The 3rd International Nucleoside and Nucleotide Symposium. Madrid, July.
- 2) Kawamura M, Terasaka O, Masaki E, Kagata M. Myosin light chain kinase is involved in store-operated calcium influx evoked by UTP in bovine adrenocortical cells. The 11th International Congress of Endocrinology. Sydney, Oct.
- 3) 西 晴久, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞の protein kinase A を活性化する未知の受容体. 第 103 回日本薬理学会関東部会. 東京, 11 月.
- 4) Hori S, Kawamura M. Different effect of anti-inflammatory drugs on quinolone-induced convulsions. A comparative study on enhancing activity of anti-inflammatory drugs on quinolone-induced convulsions. anti-inflammatory drugs on quinolone-induced convulsions. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Sept.
- 5) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. 内因性 glucocorticoid level におよぼす erythromycin と carbocisteine の併用効果. 第 47 回日本化学療法学会東日本支部総会. 旭川, 10 月.
- 6) 堀 誠治. Newer quinolones の安全性についてキノロン薬と NSAID との相互作用. 第 48 回日本化学療法学会西日本支部総会教育セミナー4. 京都, 12 月.
- 7) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. マウスシナプス膜における $\alpha\beta$ メチレン ATP 結合に及ぼすビタミン

B6 の影響. 第 74 回日本薬理学会年会. 横浜, 3 月.

- 8) 堀 誠治, 佐藤淳子, 川村将弘. 各種ステロイド薬とキノロン薬の薬物相互作用に関する研究—エノキサシンとシプロフロキサシンの比較検討—. 第 121 回日本薬学会. 札幌, 3 月.
- 9) 西 晴久, 海老澤高憲, 川村将弘. ウシ副腎皮質細胞における PKA 活性と連関した P2Y 受容体サブタイプ. 第 74 回日本薬理学会年会. 横浜, 3 月.

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・循環調節の生理学・ 薬理学，医学教育
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	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的研究

1. 脊椎動物の呼吸リズムに関する研究

肺換気運動は，現生脊椎動物のうち，肺魚と真骨魚類の一部，両生類，哺乳類，カメ類，有鱗類，ワニ類，鳥類の各群に認められるが，主に用いる筋群とその換気様式は各群間で異なり，独自の進化を遂げたと考えられている。一方，肺換気を伴わない口腔換気運動は，両生類に見られるが，哺乳類には通常の条件下では見られない。本年度は分岐分類学上，哺乳類よりも後に分岐したと考えられる爬虫類のうち，有鱗類の一種ヒョウモントカゲモドキ (*Eublepharis macularius*) について，photoplethysmography法を用い，非侵襲的に呼吸運動を計測した結果，両生類で見られるのと類似の肺換気を伴わない口腔底運動を見出した。ヒョウモントカゲモドキの口腔底運動も肺換気運動と密接に関連しており，2:1以上の整数比で発現することがリカーレンス・プロットにより明らかにされた。口腔底運動は両生類固有の特殊な運動パターンではなく，哺乳類の祖先型爬虫類（哺乳類型爬虫類）を含む原始的爬虫類に共通の基本的運動パターンであろうと推察された。

2. 哺乳類の呼吸パターンに関する研究

健常人（20-30歳代）の約30%に多発する中枢型無呼吸（昨年度報告）を増強する要因について検討した。

II. 呼吸の反射性調節に関する研究

1. 迷走神経吸気促進反射の神経機序に関する研究

我々はウサギを用いて，Hering-Breuer reflexの一つである deflation reflex の基礎過程と考えられる反射を見出し，迷走神経吸気促進反射 (vagal inspiration-promoting reflex) と名づけ，その性質を公表してきた。今年度はこの反射がラットでも生

じるか否か，NMDA 受容体遮断下の Wistar 系および Sprague-Dawley (SD) 系ラットにて検討した。肺容量を機能的残気量付近に設定すると Wistar 系および SD 系ラットで全例に吸気促進反射を認めた。迷走神経低頻度求心刺激では，Wistar 系では認めにくく，SD 系で全例に吸気相延長および呼息相短縮という吸気促進反射を認めた。本結果から吸気促進反射が動物種差に依存せずに発現する重要な呼吸制御機構の一つであることが確認された。

III. 中枢神経系シナプス伝達制御機構ならびにシナプス形成機構に関する研究

1. 延髄孤束核神経回路プリン受容体の機能的役割

延髄孤束核には細胞外 ATP によって活性化されるカチオンチャネル P2X 受容体，および ATP の細胞外代謝産物アデノシンによって活性化される P1 受容体が豊富に発現している。また，低酸素・虚血負荷下において，孤束核近傍第4脳室での細胞外プリン濃度が上昇することが報告されている。これらプリン受容体の孤束核情報処理における役割を解明するために，急性脳スライスにおける細胞膜電流パッチクランプ記録を行い，誘発・自発ならびに微小シナプス後電流を解析した結果，下記の重要な新知見を証明し報告した。

延髄孤束核においてシナプス前構造に局在する P2X 受容体からの直接的 Ca^{2+} 流入が電位依存性カルシウムチャネルの活性化を全く介さずにグルタミン酸放出を誘発してシナプス伝達を引き起こした。これは脳内シナプスにおける最初の証明であり，脳内 P2X 受容体の高い Ca^{2+} 透過性の機能的意義を初めて明示した。

延髄孤束核において ATP が介在ニューロン終末の P2X 受容体を活性化させグルタミン酸放出を促進する一方，同じニューロンに投射する求心性線維終末ではアデノシンに代謝されてシナプス前アデノシン受容体を活性化しグルタミン酸放出を抑制した。ATP とアデノシンの協同によって一つのニューロンに収斂する異なる求心性ニューロンからの興奮性伝達物質の放出が選択的に制御される事実を初めて示した。

2. 海馬シナプス前受容体伝達物質放出制御機構に関する研究

海馬は側頭葉てんかん等の過剰興奮や虚血・低酸素等に対し極めて脆弱な脳構造である。過剰興奮や虚血性細胞死に際して細胞外に放出されるプリン体が海馬ネットワークの興奮性に及ぼす影響をスライ

ス・パッチクランプ法を用いて検討した。その結果、海馬 CA1 領域では、上流の CA2 および CA3 領域からの興奮性単シナプス性入力をシナプス前アデノシン受容体が、多シナプス性入力を P2 受容体が抑制することを見出した。そこで、CA3 領域錐体細胞から興奮性および抑制性シナプス入力を同時記録し、細胞外 ATP の影響を解析した結果、前者は速やかな代謝により産生されたアデノシンによるシナプス前アデノシン受容体の活性化によって抑制され、後者はシナプス前ニューロンの P2X 受容体の活性化によって促進されることが明らかになった。細胞外 ATP 濃度の局所的異常上昇はこれら二重のメカニズムを介して海馬 CA3 錐体細胞の興奮性を抑えることを初めて明らかにした。

3. 成熟動物新生ニューロンの機能的シナプス形成に関する電気生理学的研究

成熟動物の脳においても、部位限局的に神経細胞の新生が常に起きていることが近年明らかにされた。分化神経細胞特異的のマーカであるネスチンのプロモーター部位の下流に Green Fluorescent Protein の遺伝子を組み込んだトランスジェニック・マウスの供与を受けて、海馬スライスを作成し、海馬歯状回における新生ニューロンから膜電流を記録することによってニューロンの発現形を示す新生細胞が周囲の既存細胞とネットワークを形成しうるか否か検討した。本年度は、パッチクランプおよび免疫組織化学的方法によって、新生ニューロンの同定と電気活動の記録法を確立した。本研究の結果は神経細胞死の治療を目指した再生医学的研究において極めて重要な基礎的知見をもたらすと期待される（東京大学大学院先端生命科学研との共同研究として進行中）。

4. リガンド活性化型受容体チャンネルにおよぼす麻酔薬の影響に関する麻酔薬理学的研究

全身麻酔薬の作用点は神経細胞膜上に発現する特定の機能分子群である。昨年度報告した橋青斑核 P2X 受容体チャンネル電流におよぼす吸入麻酔薬の抑制作用の分子機構を解明するため、human embryonic kidney 由来の cell line 細胞 (HEK293T) に各種 P2X 受容体遺伝子を GFP 遺伝子とともに導入し、発現した P2X 受容体の活性化によって発生するチャンネル電流をパッチクランプ法によって記録し、吸入麻酔薬の影響を検討した（薬理学第 1, 麻酔科学, 循環器内科学との共同研究）。

5. 運動ニューロン選択的細胞死の発症機序に関する神経生理学的研究

脳幹迷走神経背側運動核および舌下神経運動核は

互いに隣接し、いずれも頭蓋外へ長い軸索投射を有する大型のコリン作動性ニューロンからなる。筋萎縮性側索硬化症等の運動ニューロン疾患において後者のみが選択的に細胞死を起こす機構を解明するために、脳スライス標本を作成し、パッチクランプ法によってグルタミン酸受容体およびトランスポーター電流を記録し、これらニューロンの性質を比較検討している。

IV. 多肢選択問題における知識レベル評価法の開発

医師国家試験、看護婦・看護師国家試験等の各種国家試験においては、単純択一形式以外に種々の多真偽形式の多肢選択問題 (MCQ) が汎用されている。今回、MCQ の問題形式に起因する難易度や偶然正解率の影響を除外し、より実際的な学生の知識レベルを推定する方法を考案し、その有用性を学内総合試験成績を用いて検証した。さらに、単純択一形式の問題における最低合格水準 (MPL) 設定法として知られる Nedelsky 法を多真偽形式 (定数) に拡張適用する方法を考案し、修正イーベル法では困難な MCQ における各選択肢の難易度設定の妥当性を事後評価する方法を確立した。

「点検・評価」

教育面では、昨年度に引き続き、コース基礎医学 II [ユニット呼吸器系・自律神経系・循環器系・中枢神経系、機能系実習 (薬理学)] (2 年)、臨床基礎医学・症候学演習 (3 年)、研究室配属 (3 年) などに多岐にわたり人的資源を提供した。総合試験成績の分析結果の一部は論文として発表された。そこで用いた方法は学内試験のみならず、次年度以降、実施される全国共用試験においても応用可能である。現在さらに、新しいタイプの MCQ とその評価法についても開発を進めつつあるが、一方で、十分な時間を必要とする深い思考力など、MCQ では評価困難な能力の養成とその評価法についても検討しなければならないと考えられる。また、試験学事システム委員会は、平成 14 年度以降に向けて現行試験システムの抜本的改修を進めつつある。

研究面では、昨年度に引き続き、新しい研究領域の開拓と拡大が進められた。また、多くの学内外との協同研究が推進され、多くの新知見が得られつつある。それらの成果も論文として順調に始めている。現在の研究水準をさらに向上させるためには、新大学棟内に設置される研究室との関連を考慮しながら、新しい研究設備の導入と老朽化した一般的研究

設備の拡充を検討する必要がある。また、快適な職場環境を整えるように努力することも充実した研究・教育の推進上、不可欠であると考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kato F, Shigetomi E. Distinct modulation of evoked and spontaneous EPSCs by purinoceptors in the nucleus tractus solitarii of the rat. *J Physiol* 2001; 530(3): 469-86.
- 2) 木村直史, 福島 統, 栗原 敏, 黒澤博身. A, K および X 形式からなる多肢選択問題における知識レベルの推定. *医教育* 2000; 31(6): 435-42.
- 3) Kato F, Shigetomi E. Distinct presynaptic purinoceptors modulate glutamate release in the nucleus tractus solitarii. *Neurosci Res* 2000; Suppl. 24: S60.
- 4) Shigetomi E, Kato F. Activation of presynaptic P2X receptors triggers glutamate release in the nucleus tractus solitarii. *Neurosci Res* 2000; Suppl. 24: S60.
- 5) Tanaka J, Inoue K, Kato F. Inhibition of polysynaptic EPSC by ATP in the hippocampus of the rat slice. *Neurosci Res* 2000; Suppl. 24: S60.
- 6) Kimura N, Miyazaki M. Patterns of breath-to-breath interval variability in human respiration. *Jpn J Physiol* 2000; 50(Suppl): S83.

II. 総説

- 1) 加藤総夫. 中枢性自律機能制御と ATP 受容体. *生体の科学* 2000; 52(2): 108-15.

III. 学会発表

- 1) Kato F, Shigetomi E. Purinergic control of synaptic transmission in the solitary complex. *International Society for Autonomic Neuroscience: Millennium Congress. London, July.* [*Autonom Neurosci.* 2000; 82: 81]
- 2) 木村直史, 黒澤博身, 栗原 敏. Nedelsky 法による最低合格水準 (MPL) 設定法の X および K 形式への拡張. 第 32 回日本医学教育学会大会. 仙台, 7 月. [*医学教育* 2000; 31(5): 376-7]
- 3) 木村直史, 福島 統, 栗原 敏, 黒澤博身. 多肢選択問題試験における知識レベルの推定. 第 32 回日本医学教育学会大会. 仙台, 7 月. [*医学教育* 2000; 31(5): 377]
- 4) 加藤総夫, 繁富英治. 脳幹シナプス前プリン受容体によるグルタミン酸放出の制御. 岡崎国立共同研究機構生理学研究所 平成 12 年度研究会「ATP 受容体によ

- る生体機能制御とその分子的メカニズム]. 岡崎, 8 月.
- 5) 加藤総夫. 延髄孤束核ネットワーク内シナプス伝達の ATP 受容体による制御. 岡崎国立共同研究機構生理学研究所・所長招聘セミナー. 岡崎, 8 月.
- 6) 加藤総夫, 繁富英治. 孤束核興奮性シナプス伝達のプリン受容体による制御 I. アデノシン受容体による孤束刺激誘発 EPSC の抑制. 第 23 回日本神経科学学会大会/第 10 回日本神経回路学会合同大会. 横浜, 9 月. [*Neurosci Res* 2000; Suppl. 24: S60]
- 7) 繁富英治, 加藤総夫. 孤束核興奮性シナプス伝達のプリン受容体による制御 II. ATP 受容体による自発性 EPSC の促進. 第 23 回日本神経科学学会大会/第 10 回日本神経回路学会合同大会. 横浜, 9 月. [*Neurosci Res* 2000; Suppl. 24: S59]
- 8) 田中淳一, 井上和秀, 加藤総夫. ラット海馬スライス多シナプス性 EPSC の ATP による抑制. 第 23 回日本神経科学学会大会/第 10 回日本神経回路学会合同大会. 横浜, 9 月. [*Neurosci Res* 2000; Suppl. 24: S56]
- 9) 加藤総夫, 繁富英治. 孤束核シナプス伝達とプリン受容体. 第 24 回千里神経懇話会. 大阪, 9 月.
- 10) 加藤総夫. ATP 受容体による脳幹内シナプス伝達の制御. 第 43 回日本神経化学学会大会シンポジウム「ATP 受容体の脳内生理機能」. 金沢, 10 月. [*神経化学* 2000; 39(3): 243]
- 11) 木村直史. 宿題報告「脊椎動物の肺呼吸パターンの進化」. 第 117 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 12) 加藤総夫, 繁富英治. 孤束核興奮性シナプスにおけるシナプス前ニューロンの興奮を必要としない細胞外 ATP によるグルタミン酸放出. 第 28 回自律神経生理研究会. 東京, 12 月.
- 13) 繁富英治, 加藤総夫. 孤束核 P2X 受容体の発現部位依存的な薬理学的性質の差異. 第 74 回日本薬理学会総会. 横浜, 3 月. [*Jpn J Pharmacol.* 85; Suppl. I: 242P]
- 14) 田中淳一, 井上和秀, 加藤総夫. ラット海馬ネットワーク多シナプス性興奮性制御機構に及ぼす ATP の作用. 第 74 回日本薬理学会総会. 横浜, 3 月. [*Jpn J Pharmacol.* 85; Suppl. I: 242 P]
- 15) 加藤総夫, 繁富英治, 河合良訓, 仙波恵美子. 細胞外 ATP 受容体チャネルによる孤束核ネットワーク活動の制御. 第 78 回日本生理学会大会シンポジウム「イオンチャネルと神経回路」. 京都, 3 月.
- 16) 繁富英治, 加藤総夫. 孤束核ニューロン微小 EPSC におよぼすシナプス前 P2X 受容体活性化の影響. 第 78 回日本生理学会大会. 京都, 3 月.
- 17) 高野一夫, 澁澤基治, 加藤総夫. ラット迷走神経吸息促進反射. 第 78 回日本生理学会大会. 京都, 3 月.
- 18) 木村直史. 脊椎動物の口腔底運動と肺換気運動の連関. 第 78 回日本生理学会大会. 京都, 3 月.

病 理 学 講 座

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

研究概要

I. 肝臓に関する研究

1. 培養肝細胞癌細胞の電顕観察を引き続き行った。今回は脱落浮遊細胞を用い、その微細構造について観察し、薬物を用いた実験に応用可能であることを示した。

2. 肝改築は長い経過の中で徐々に進展する器官規模の不可逆的な形態変化であり、一種の散逸構造体と考えられる。以前に慢性肝炎から肝硬変に至る道筋を観察した。一方、胆汁性肝硬変と呼称される如く胆管病変が改築肝への分岐点足りうるか否かは未解決であり、現在観察を進めている。

II. 呼吸器に関する研究

1. 間質性肺炎における蜂窩肺成立の morphogenesis を知るために、DAD を呈する急性期間質肺炎の滲出期と器質化期の肺厚切弾性線維染色標本を作成して、3D 顕微鏡による立体観察を行った。肺胞虚脱、弾性および膠原線維の障害および正常構築の歪曲化、修復過程としての肺胞壁膜状線維化の進行が認められ、結果として肺胞壁自体の伸展性喪失と肺胞管の拡張が蜂窩肺成立の基盤をなすと思わ

れた。

III. 腎に関する研究

1. 腎癌の遺伝子異常に関する研究；Eker rat の modifier 遺伝子の染色体決定を引き続き行っている。今年度前半は昨年度の実験の scale up, 後半は従来行っていた backcross 実験の交配方法の変更を行い、また intercross 実験を開始した。結果はまだでていないが、従来の結果を補完する data を得つつある。

IV. 骨・軟部腫瘍に関する研究

1. 昨年度は骨軟部腫瘍における p53 遺伝子の研究を行った。今年度は p73 の全 exon における遺伝子変異を調べたが、異常を認めなかった。また、p51 については LOH 解析を行った結果、1/16 (6.3%) に LOH が見られた。以上の結果から p53 関連遺伝子の異常が骨軟部肉腫の発生における遺伝子変化の一部であることが示唆された。

V. 消化管に関する研究

1. 食道ヨード不染帯と病理組織像との関連を、特に増殖細胞分布状況から検討した。炎症か腫瘍かの鑑別に増殖細胞を検討することが有効であった。

2. 大腸 sm 癌の sm 浸潤度を評価する際の問題点について明らかにした。

3. 20 mm 以下の大腸進行癌を検索し、少なくとも 20 mm 以下の進行癌の形成については、NPG (non polypoid growth) 型の癌すなわち de novo carcinoma 由来の病変が多いことを示唆した。

4. 大腸の鋸歯状腺腫、鋸歯状腺腫由来早期癌、鋸歯状腺腫由来の進行癌を集積し、その発育進展および鋸歯状腺腫由来の進行癌の特徴について明らかにした。

5. A 型胃炎症例の微小カルチノイド腫瘍について連続切片を作成、三次元的に立体構築することにより、カルチノイド腫瘍の発育について明らかにした。

6. 早期胃癌内に発生する潰瘍について検討した。低分化型腺癌が粘膜内全層性に発育することにより、粘膜表層粘液が減少し潰瘍が発生することを示唆した。

7. バレット食道とそこに発生した腺癌を検討した。バレット上皮は粘液組織学的に、胃型、腸型の両形質を示し増殖細胞も多く不安定な上皮と考えられた。

VI. 産婦人科病理に関する研究

1. 卵巣の子宮内膜症における内膜間質細胞の平滑筋細胞化生の頻度、その意義、卵巣腫瘍との関係について臨床病理学的に検索した。

2. 臨床的、また病理組織学的診断の困難なことが多い妊娠 12 週以下の早期の部分胎奇胎について臨床病理学的検索を行った。

3. 婦人科領域における軟部腫瘍について臨床病理学的検索を行った。

4. 卵巣粘液性癌を非浸潤性、微小浸潤性、浸潤性に分類して各々の生物学的態度を検討し、その分類の意義を示した。

VII. その他

1. p27/Kip 1 遺伝子の上流 89 bp の位置に一塩基多型 single nucleotide polymorphism: SNP (シトシン C またはチミン T) を発見した。この SNP と各種悪性腫瘍との関連につき解析し、卵巣癌および肺小細胞癌症例では有意に SNP の T type が多いことを発見した。このことは上記組織のがんの発症リスクを知る上で重要と考えられる。

2. ミトコンドリア (Mt) 異常症では脳、心、腎などの臓器障害が見られるが、その機序に関しては未だ解明されていない。この点について細胞死からその臓器障害を観察し、アポトーシスが関係するかについて免疫組織化学的に検討した。Mt 異常症では Mt の染色性と局在や程度が各臓器で異常な状態を示し、臓器の萎縮や障害の原因となっていると思われる。年齢と共に進展して見られた。また、Mt 異常症での臓器障害に Bax 関連の細胞傷害が関係すると思われる。

3. 症例；気候温暖化により関東でも糞線虫症例が散見されるが、腹水細胞診で糞線虫を認めた症例を経験し、発表した。① EB 関連 VARS 例の経験を契機に厚木病院でも ISH 法を導入、EB 関連胃癌に関して検討。

4. 微少循環系病理；電顕免疫組織化学的手法と電顕連続切片法を応用した三次元電顕免疫組織化学的手法を用いて微少循環系病理学における血管新生制御の検討を行ってきた。そして、新生血管内皮細胞と周細胞との間の細胞質突起相互陥入 (Endothelial cell and Pericyte Interdigitation (EPI)) が、血管新生制御機構に深く関係することを示唆してきた。今回は、高い血管新生度を示す膀胱癌と前立腺癌を対象とし、実験モデルは、BBN 誘発ラット膀胱癌と DMBA 誘発ラット前立腺癌とし、強い血管新生因子の Vascular Endothelial Growth Factor

(VEGF) について三次元電顕免疫組織化学的に検討した。その結果、血管新生の阻害と EPI の出現の間に正の相関関係が認められ、EPI が血管新生阻害に関与することの新たな傍証を加えることができた。

5. 病理診断におけるコンピュータの活用；近年、病理診断にもコンピュータ活用の機会が多くあるが、ワープロを用いた報告書作成に加え、病理組織診断時にリアルタイムで組織写真を撮影し、その写真を報告書に添付することで、ビジュアルな報告書とすることを試みた。また、病理業務とインターネットの関わり合いということで、認定病理医試験をウェブサイトでまとめた。これらの結果を報告した。

「点検・評価」

病理学講座は平成 12 年度より 1 講座となり、定員は 8 人となった。言うまでもなく、我々の任務は研究、教育、病理検査業務であるが、このバランスを如何に取るかが、特にここ数年我々につきつけられてきた課題であった。

教育：講座が独自に受け持っているのは、3 年生病理学総論実習と 4 年生病理学各論実習である。前者は 4 月～7 月、後者は 4 月～1 月に行われた。教室員全員参加を原則とし、1 教員が 20 人前後の学生を担当するグループ指導制をとり、木目細かい指導を目指した。学生全体の学力の底上げ効果はあったと評価できる。その他、コース臨床基礎医学、コース臨床医学 I の病理学関連講義、症候学演習、研究室配属、病院病理実習、選択実習、CPC などに参加担当している。

研究：研究面では従来より人体病理学を中心に研究を進めてきているが、特に癌研究において分子病理学的研究にも積極的に取り組んでいる。各人に提出してもらった自己点検を見ると、少なくない人がやはり冒頭の問題に直面している。反面この時間的配分のうまく行っている人は、計画した研究を十分とは言わないまでも、満足の行く程度には達成しているように見える。昨今の教育改革、病院改革に伴って各人に研究以外の業務が増していることは明らかである。質の高い教育、質の高い病理業務の遂行を目指せば、それなりの時間が必要であり、実際学生実習や教育に新しい試みや指導の徹底を図るなどした結果、それに費やした時間は多い。しかし、それを豊かに肉付けするためにも研究は欠かせないことであり、更に一層の工夫と努力によって、合理的に業務を行ない、時間を捻出することが要求されてい

るものと思われる。

業績は個々にわたれば、その与えられた状況の中での努力して出された結果であり、これを踏み台に更に飛躍を望みたい。概観するに、時間のかかる研究が少なくなっているのが気になる。形態学は本来時間のかかるもので、短時間では成果は得られない。特に病理形態学を正しく後世に伝えていくのは、病理学講座の責任の一つでもあり、いかに地道で時間のかかる仕事であっても、取り組んでいくことが必要である。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Ushigome S, Nikaido T. Diagnostic usefulness of aspiration biopsy cytology in bone tumors and tumor-like lesions. *Pathol Case Rev* 2001; 6: 2-7.
- 2) Muto T¹⁾, Wakui S, Takahashi H, Maekawa S¹⁾, Masaoka T¹⁾ (¹Azabu Univ), Ushigome S, Furusato M (Kyorin Univ). p53 gene mutations occurring in spontaneous benign and malignant mammary tumors of the dog. *Vet Pathol* 2000; 37: 248-53.
- 3) Nomura K, Aizawa S, Ushigome S. Carcinosarcoma of the liver. Report of an autopsy case with review of the literature and histogenetic consideration. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 888-90.
- 4) Nomura K, Aizawa S. Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary. A clinicopathologic analysis of 40 cases. *Cancer* 2000; 89: 1541-6.
- 5) Fukunaga M. Smooth muscle metaplasia in ovarian endometriosis. *Histopathology* 2000; 36: 348-52.
- 6) Fukunaga M. Intravenous tufted angioma. *APMIS* 2000; 108: 287-92.
- 7) Fukunaga M. Adenomyosis with a sex cord-like stromal element. *Pathol Int* 2000; 50: 336-9.
- 8) Fukunaga M. Atypical solitary fibrous tumor of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 164-8.
- 9) Fukunaga M. Early partial hydatidiform mole: prevalence, histopathology, DNA ploidy, and persistence rate. *Virchows Arch* 2000; 437: 180-4.
- 10) Fukunaga M. Mucinous endometrial adenocarcinoma simulating microglandular hyperplasia of the cervix. *Pathol Int* 2000; 50: 541-5.
- 11) Fukunaga M. Kaposi's sarcoma-like pyogenic granuloma. *Histopathology* 2000; 37: 192-3.
- 12) Fujii H¹⁾, Yoshida M¹⁾, Gong ZX¹⁾, Matsumoto T¹⁾, Hamano Y¹⁾, Fukunaga M, Hruban RH²⁾, Gabrielson E²⁾, Shirai T¹⁾ (¹Juntendo Univ, ²Johns Hopkins Univ). Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity. *Cancer Res* 2000; 60: 114-20.
- 13) Watanabe S¹⁾, Yamaguchi Y, Hattori M¹⁾, Chikamoto H¹⁾, Matsumoto N¹⁾, Suzuki T¹⁾, Onishi M¹⁾, Horita S¹⁾, Tokumoto T¹⁾, Tanabe K¹⁾, Shiraga H¹⁾, Toma H¹⁾, Ito K¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Coll). A peculiar vacuolization in the kidney transplant of the a child treated with tacrolimus. *Clin Transplant* 2000; 14(Suppl 3): 30-2.
- 14) Koike J (St. Marianna Univ), Yamaguchi Y, Horita S¹⁾, Tanabe K¹⁾, Fuchinoue S¹⁾, Toma H¹⁾, Agishi T¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Coll). Super long-term surviving two renal grafts with severe arteriosclerosis and glomerulosclerosis. *Clin Transplant* 2000; 14(Suppl 3): 37-41.
- 15) Ohsawa I¹⁾, Ohi H¹⁾, Fujita T¹⁾, Endo M¹⁾, Ito T¹⁾, Sawada U¹⁾ (¹Nihon Univ), Yamaguchi Y. Glomerular and extraglomerular immune complex deposits in a bone marrow transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1-5.
- 16) Onitsuka S¹⁾, Tanabe K¹⁾, Toma H¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Coll), Yamaguchi Y. Mesangial proliferative glomerulonephritis with predominant mesangial IgG deposition in renal allograft. *Nephron* 2000; 86: 404-6.
- 17) Ohsawa I¹⁾, Ohi H¹⁾, Endo M¹⁾, Fujita T¹⁾, Fukatsu A¹⁾ (¹Nihon Univ), Yamaguchi Y. Histological restoration in an adult with membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 344-7.
- 18) Takai S, Nikaido T, Ushigome S. Expression of PCNA, Ki-67, and p53 in primary and recurrent dermatofibrosarcoma protuberans. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 15-30.
- 19) Wakui S, Muto T¹⁾, Ohshige H (Lion Co), Sasaki S¹⁾, Ogasawara R¹⁾, Miyachi S¹⁾, Furusato B (Tokyo Med Coll), Takahashi H, Masaoka T¹⁾ (¹Azabu Univ), Hano H, Furusato M (Kyorin Univ). Capillary fenestration in N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced rat bladder carcinoma is promoted by vascular endothelial growth factor. *J Toxicol Pathol* 2000; 13: 219-24.
- 20) Kato H, Suzuki M, Ushigome S.

Angiomyofibroblastoma of the vagina: a case report. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 251-9.

- 21) 千葉 諭. 民生用デジタルカメラを使用した光学顕微鏡デジタル写真撮影. *厚木病医誌* 2000; 21: 11-5.
- 22) 関 邦子¹⁾, 横溝 香¹⁾, 齋藤敏幸¹⁾, 永倉隆夫¹⁾ (1) 県立厚木病院), 千葉 諭. 当検査室におけるEBAR-ISH 手法の確立と手術症例におけるEBV 関連胃癌検出の試み. *厚木病医誌* 2000; 21: 35-40.
- 23) 二階堂 孝, 福田国彦. 軟部腫瘍の術中迅速診断. *病理と臨* 2001; 19: 53-5.
- 24) 二階堂 孝, 舍利弗都々子¹⁾, 長岡 豊¹⁾ (1) 佼成病院), 判定の実際 骨: 骨腫瘍; 骨腫瘍に対して細胞診による良性・悪性の鑑別と組織型判定は可能か? *臨検* 2000; 44 (増): 1373-5.
- 25) 戸崎光宏, 入江健夫, 宮本幸夫, 多田信平, 福田国彦, 新村真人, 二階堂 孝. 神経原性腫瘍の鑑別診断. *臨画像* 2000; 16: 428-35.
- 26) 小野雅史, 池上雅博. 20 mm 以下進行大腸癌の臨床病理学的検討. *慈恵医大誌* 2001; 116: 135-44.
- 27) 鈴木俊雅, 池上雅博, 斉藤彰一 (京都府大). serrated adenoma と serrated adenoma 由来癌に関する臨床病理学的検討. *慈恵医大誌* 2001; 116: 145-57.
- 28) 新井弥生, 池上雅博. Barrett 上皮と Barrett 腺癌の組織形態学的・粘液および免疫組織化学的検討. *慈恵医大誌* 2000; 115: 753-65.
- 29) 井上好央, 高山澄夫, 池上雅博. 胃癌同時性肝肝葉性転移における臨床病理学的検討. *日臨外会誌* 2000; 61: 1418-24.
- 30) 佐野芳史, 高山澄夫, 池上雅博. 陥凹型胃粘膜内癌における癌巣内潰瘍の病理学的検討. *日消病会誌* 2001; 98: 282-9.

II. 総 説

- 1) 鷹橋浩幸, 古里征国 (杏林大). 腎癌および前立腺癌の染色体, 遺伝子変化と予後との関連. *病理と臨* 2000; 18: 919-22.
- 2) 池上雅博. 消化管病理基礎講座 <5>; 腫瘍の組織所見に関する用語 (1). *胃と腸* 2000; 35: 1675-9.
- 3) 池上雅博. 症例解説 消化管 大腸 serrated adenoma の組織診断 histopathological diagnosis of serrated adenoma of the colon. *病理と臨* 2000; 18: 1248-9.
- 4) 池上雅博, 江藤哲哉, 安田武史, 鷹橋浩幸, 山下伸子, 中山順今. sm 浸潤の病理学的評価と問題点 ワンポイントアドバイス sm 癌診断における病理組織所見の見方 大腸癌におけるリンパ管および静脈侵襲の見方と判定方法. *早期大腸癌* 2000; 4: 203-8.
- 5) 池上雅博, 江藤哲哉, 安田武史, 斉藤彰一 (京都府大), 鷹橋浩幸, 山下伸子. sm 浸潤の病理学的評価と問

題点 sm 癌診断における粘膜筋板の判定方法 大腸 sm 癌の sm 浸潤度診断における組織学的問題点. *早期大腸癌* 2000; 4: 155-62.

- 6) 清川貴子. 細胞診—21 世紀への展望 判定の実際 子宮内膜: 複雑型子宮内膜増殖症および複雑型子宮内膜異型増殖症. *臨検* 2000; 44 (増): 1343-6.
- 7) 福永真治. Micropapillary serous carcinoma. *病理と臨* 2000; 18: 415-8.
- 8) 福永真治. 絨毛性疾患の病理 up-to-date. *日婦腫瘍会誌* 2000; 18: 139-43.
- 9) 山口 裕. 腎疾患病理学をめぐる最近のトピックス. *現代医療* 2001; 33: 213-8.
- 10) 鈴木正章, 藍沢茂雄, 加藤弘之, 河上牧夫. 泌尿器・男性生殖器の早期癌・境界病変—腎. *病理と臨* 2001; 19 (臨増): 128-32.

III. 学会発表

- 1) 加藤美由紀, 羽野 寛, 小峯多雅, 金網友木子, 原田 徹, 牛込新一郎. 非免疫性胎児水腫を伴った肺の巨大な先天性紡錘形細胞腫瘍の一部検例. 第 89 回日本病理学会総会. 大阪, 4 月. [*日病理会誌* 2000; 89: 269]
- 2) Nakayama J, Takahashi H, Hano H, Sudo A, Ikegami M, Ushigome S. Alteration of p53 family genes in bone and soft tissue tumors. 23th International Congress of the International Academy of Pathology. Nagoya, Oct. [*Pathol Int* 2000; 50 (Suppl): A23]
- 3) 菊地 泰, 加藤美由紀, 榎野興夫 (癌研). ラット遺伝性腎癌の modifier 遺伝子. 第 89 回日本病理学会総会. 大阪, 4 月. [*日病理会誌* 2000; 89: 145]
- 4) Kikuchi Y, Sudo A, Mitani H¹⁾, Kato M, Kato O, Hino O¹⁾ (1) National Cancer Inst). Presence of modifier genes in the Eker rat renal carcinogenesis. 91th Annual Meeting, American Association for Cancer Research. San Francisco, Apr. [*Proc Am Assoc Cancer Res* 2000; 41: 297]
- 5) Yamashita N, Ikegami M, Takahashi H, Etou T, Koido S, Asakawa H, Anami M, Miyagawa Y, Torii A, Toda G. Comparison of Ki-ras mutation and apoptosis between protruded and flat type of colorectal adenoma and early carcinoma. 91st Annual Meeting, American Association for Cancer Research. San Francisco, Apr. [*Proc Am Assoc Cancer Res* 2000; 41: 174]
- 6) 鷹橋浩幸, 中山 剛¹⁾, 渡辺昌俊¹⁾, 古里征国 (杏林大), 白石泰三¹⁾ (1) 三重大), 牛込新一郎. (ワークショップ) Lack of mutation and methylation in 5'-untranslated region of the p27/Kip1 gene and suppression of protein expression in prostatic car-

- cinoma. 第 89 回日本病理学会総会, 大阪, 4 月, [日病理学会誌 2000; 89: 145.]
- 7) Takahashi H, Okano JH¹⁾, Watanabe M²⁾, Nakayama J, Sudo A, Furusato M (Kyorin Univ), Shiraishi T²⁾ (²Mie Univ), Hano H, Darnell BR¹⁾ (¹Rockefeller Univ). Epidemiological and biological importance of a regulatory SNP in 5'-UTR of the p27 gene in multiple types of human cancer. 92nd Annual Meeting, American Association for Cancer Research. New Orleans, Mar. [Proc Am Assoc Cancer Res 2001; 42: 498-9]
- 8) 山下伸子, 池上雅博, 鷹橋浩幸, 安田武史, 江藤哲哉, 浅川 博, 小井戸薫雄, 鳥居 明, 戸田剛太郎, (シンポジウム) IBD に伴う Dysplasia 診断の問題点 潰瘍性大腸炎に合併した異型腺管の組織診断. 第 70 回日本消化器内視鏡学会関東地方会, 東京, 6 月, [消内視鏡の進歩 2000; 57: 40]
- 9) 清川貴子, 藍澤茂雄, 池上雅博, 牛込新一郎. 子宮頸部腺上皮における粘液の特性. 第 89 回日本病理学会総会, 大阪, 4 月, [日病理学会誌 2000; 89: 213]
- 10) 酒田昭彦, 武田淳史, 遠藤泰彦. 肝改築過程における C 型肝炎ウィルスの肝内分布について. 第 89 回日本病理学会総会, 大阪, 4 月, [日病理学会誌 2000; 89: 225]
- 11) Endo Y, Miyazawa Y, Fukunaga M. Clinicopathological study of G-CSF producing sarcomas. 23th International Congress of the International Academy of Pathology. Nagoya, Oct. [Pathol Int 2000; 50(Supple): A31]
- 12) 清川貴子. (教育シンポジウム) 子宮内膜増殖症・子宮内膜異型増殖症の病理組織像と鑑別診断. 第 39 回日本臨床細胞学会秋期大会, 大宮, 11 月, [日臨細胞学会誌 2000; 39(Suppl 2): 328]
- 13) 清川貴子. (ワークショップ) 卵巣腫瘍の臨床病理と画像診断 卵巣腫瘍の病理. 第 20 回日本画像医学会. 四日市, 2 月, [日画像医誌 2000; 19: 185]
- 14) 加藤弘之, 鈴木正章, 宮沢善夫, 山口 裕, 猪股 出 (水戸赤十字病), 牛込新一郎. 腹腔内副腎外褐色細胞腫の臨床病理学的検討. 第 89 回日本病理学会総会, 大阪, 4 月, [日病理学会誌 2000; 89: 298]
- 15) 鈴木正章, 河上牧夫, 原田 徹, 金網友木子, 二村聡, 小峯多雅. 骨髄移植後の剖検例の解析. 第 89 回日本病理学会総会, 大阪, 4 月, [日病理学会誌 2000; 89: 341]
- 16) Fukunaga M. Vulvovaginalangiomyofibroblastoma; Clinicopathologic analysis. 91th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of pathology. Atlanta, Mar. [Mod Pathol 2001; 14: 137A]
- 17) 福永真治. (教育講演) 絨毛性疾患の病理 up-to-date. 第 29 回日本産婦人科腫瘍学会, 名古屋, 7 月.
- 18) 山口 裕. (ワークショップ) 小児と成人の糸球体腎炎の異同について一病理の立場から一. 第 43 回日本腎臓学会学術総会, 名古屋, 5 月, [日腎会誌 2000; 42: 151]
- 19) Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Kato H, Umezawa S, Haruma S, Ishii S. A case of monoclonal gammopathy (IgG λ) with membranous glomerulonephritis and adult Fanconi's syndrome. Monoclonal Gammopathies and the Kidney. Poitiers, Mar.
- 20) Harada T, Kawakami M, Suzuki M, Kiyokawa T, Miyazawa Y, Komine T. The outcome of the patients of lung cancer. 23th International Congress of the International Academy of Pathology. Nagoya, Oct. [Pathol Int 2000; 50(Suppl): A199]

V. その他

- 1) 加藤美由紀, 羽野 寛, 原田 徹, 牛込新一郎. 非免疫性胎児水腫を伴った肺の巨大な先天性紡錘形細胞腫瘍の一剖検例. 病理と臨 2001; 19: 97-103.
- 2) 羽野 寛. ヒト肝細胞由来培養細胞の超微形態: ラジアルフロー型バイオリクターによる人工肝の開発と応用. 平成 11 年度高度化推進特別経費「新技術開発研究」中間報告書 1999: 14-6.
- 3) 千葉 諭, 齋藤敏幸¹⁾, 横溝 香¹⁾, 関 邦子¹⁾, 山下 恵¹⁾, 荒川明子¹⁾, 山下京子¹⁾, 小澤 薫¹⁾, 近内美乃里¹⁾, 石原扶美武¹⁾ (¹県立厚木). 糞便・腹水中に虫体を検出した糞線虫症と思われる 1 症例. 厚木病医誌 2000; 21: 64-6.
- 4) 鷹橋浩幸. p53 および新規 p53 ファミリー遺伝子の前立腺癌細胞における増殖抑制機構の解明 (課題番号 11770103). 文部省科学研究費補助金採択課題・公募審査要覧. 2000. p. 634.
- 5) 清川貴子. 卵巣腫瘍の病理と細胞診. 平成 12 年度第 3 回東京都成人病検診従事者講習会細胞診従事者講習会. 東京. 3 月, [日婦腫瘍会誌 2000; 18: 222-5]

微生物学講座第1

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

研究概要

二十世紀の最終年は、新世紀への期待と集積してきた問題点の顕著に現れた年であった。情報科学の進歩と高速大量な輸送手段の発達は生活環境に変化をもたらし、人々の生活様式にまで変革をもたらした。感染症の分野では既に1980年代の当初からHIV感染症として顕在化した問題は単純な感染症の範疇を凌駕した重大な社会問題を提起しつつ、日本の社会構造の特殊性の中に浸透している。殊に若年女子層への性感染症の伝播とHIVウイルスの浸透が10年後の日本の社会的な大問題となる事が危惧される。さらに近隣アジア諸国殊に中国、インド、ネパール等では人口の過半数がHIV感染者である地域も出現している。こうした状況に対応できるエイズの予防と治療方法の開発が急がれる状況にある。HIVウイルス感染症の対策として最良にして効果的な方法は、教育とワクチン開発である。DNA医学に根ざした新しいワクチン開発が急務である。

一方、悪性腫瘍は日本における死亡原因の第1位を占めるに至っており個人に取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DNA医学の概念と方法論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。我々の教室ではウイルス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

a) 中和抗体による治療法の研究開発

我々の作成したHIV特異中和モノクローナル抗体NM-01は、HIV envelopeの構成タンパクgp120 V3-loop先端に存在するGPGR配列を認識する。gp120は変異が激しいことで知られているが、この部位はケモカインリセプターとの結合部位であるために、機能的必要性から各分離株間で良く保存されている配列である。したがってNM-01は臨床分離

株を含め複数の分離株を中和可能である。しかも我々はNM-01の臨床応用を目的としてCDRグラフト法によりヒト化NM-01の作成に成功し、しかも免疫グロブリンのフレーム中にアミノ酸のpoint mutationを挿入することによりさらに中和能が増強することを証明した。本抗体をGMP対応の条件下で量産し、米国FDAより臨床治療研究の許可を得、HAART療法に抵抗性を獲得したエイズ患者4人への治験を平成11年5月までに行った。1例では、カポジ肉腫と脳症状に改善を見、CD4値200以下が800にまで上昇した。

b) HIVの変異性に関する研究

抗体による受動免疫の臨床応用を考えたときに耐性ウイルスの出現は大きな問題として予想される。そこで我々はNM-01存在下でHIVの連続培養を試み、抗体の選択圧下でのエスケープ変異の出現予想と変異様式の解明を試みた。その結果、12回以上の独立した実験で、ゲノム欠損やフレームシフトなどのゲノムの大幅な変異を来した例は存在せず、30クローン以上がすべて1塩基置換の変異であった。さらにすべてのクローンの塩基配列を解析した結果、V3領域にもホットスポットと言うべき易変異領域の存在が証明された。しかもHIV genome RNAの立体構造がその変異を規定していることも見いだした。この法則を利用して、変異の予想される複数の抗体での治療を行えば、抵抗性の変異株の出現は大幅に遅れることが予想される。

c) 新しい抗エイズ薬の開発

微生物化学研究所との共同研究として現在まで11,000以上の微生物培養上清について抗HIV活性のスクリーニングを行っており、現在までに新規物質を含め200弱の精製物質に抗HIV活性を見いだしている。その中で、Mikamycin AとMikamycin BがsynergisticにHIV増殖を抑制すること、ポリエーテル化合物のLaidlomycinがウイルス糖タンパクの細胞膜表面への輸送を阻害してシンシチウム形成を押さえること、を発見した。また慶応大学理工学部の梅澤教授との共同研究で、Oxanosineとその誘導体が抗HIV薬としての可能性を有することを示した。東京工業大学と日本ケミファとで共同開発したNCC164は、HIVのタンパクへの翻訳からプロセッシングといった成熟粒子産生の過程に作用して抗HIV活性を有することが明らかになった。さらに我々の考案したシアル酸誘導体NMSO3は持続感染細胞からのHIV産生を阻害し、それがHIVの転写抑制によることを証明している。本薬剤はその安全性がマウスで確かめられており、スキド

マウスでの HIV 感染に対しても有効であることが明らかになっている。すでに HIV が感染して染色体中にプロウイルスが組み込まれた状態の細胞に有効であることから、その臨床応用が期待される。

d) HIV 感染症に対する抗体療法の限界克服法の開発

HIV 感染症に対するワクチンの開発は重要である。このための基礎研究を財団法人癌研究会付属癌研究所の芝博士との共同研究として、抗原エピトープを DNA レベルからデザインして、特殊重合体を作成し検討する方法を試みている。即ち、読み枠の 1 つに HIV gp120 V3 ループエピトープをコードし、他の読み枠の 1 つで α ヘリックスを形成しやすいペプチドをコードするような多機能マイクロ遺伝子をデザインした。これを MPR 法を用いて乱雑さを加えながらタンデムに重合することから、繰り返しに富み、3 つの読み枠がいろいろな順番で連結した人工蛋白質シリーズを得た。同時に対照として他の読み枠で二次構造を形成しにくいマイクロ遺伝子からも創生した。二次構造を意識した人工蛋白質 20 種、二次構造を避けた対照の人工蛋白質 7 種、V3 ループをタンデムに結合しただけの蛋白質 1 種、従来用いられて V3 ペプチド 1 種を各々 4 匹ずつの Balb/c マウスの脾臓に 25 μ g ずつ 3 週間隔で 3 回免疫した。最終免疫の 5 日後に採血して、各々の HIV に対する反応性を ELISA による液性免疫評価で検討した。

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

II. 悪性腫瘍の免疫治療の研究

a) 悪性腫瘍の免疫療法 (1) LAK 療法: 患者の末梢リンパ球を OKT3 モノクロナール抗体と IL-2 との存在下で培養して主として NK 細胞を増殖させ、がんに対する宿主の免疫力を修飾することで悪性腫瘍を免疫学的に治療する方法を開発すべく、検討を行ってきた。効果に関しては、殊に癌性胸水と腹水を有する症例では症状の改善に明らかに貢献している。以上の結果から高度先進医療として

承認され東京慈恵会医科大学病院で希望する患者に提供できる状況に至っている。

b) 樹状細胞と腫瘍細胞との融合細胞による免疫療法: 現在の免疫学のパラダイムでは、免疫学とは自己と非自己の認識の学問と考えられている。ここで重要な働きをしている細胞群を抗原提示細胞と呼ぶ。抗原提示細胞の中でも重要な細胞が樹状細胞である。癌は生体に対して自己と認識されている場合が多い。したがって免疫的寛容状態にある。こうした状況にある癌個体の免疫系に抗原認識を可能にする画期的方法の端緒を開発した。即ち癌個体から腫瘍細胞と樹状細胞とを得てこの両者を PEG で細胞癒合せせる。これにより樹状細胞の強い抗原提示能と各腫瘍由来の“がん抗原”を MHC クラス I とクラス II に提示することが可能であることを見いだした。この方法の臨床応用に向けての基礎研究を完了し、倫理委員会の承認を得て、臨床研究を実施している。

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治験を実施し、これを完了し、厚生省の検査試薬としての承認を得た。更に真菌類の感染を同様の方法で証明できれば、臨床上極めて有用となる。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。

「点検・評価」

本年の研究活動で特筆すべき成果は HIV ウイルスに関する研究の分野ではウイルスの変異の機構を解明し殊に V3 ループの結合部位の変異のゲノム RNA の分子レベルでの制約状況についての仮説を提唱し、これに基づく新しい抗 HIV 療法をデザインし、実現に向けて具体的研究を開始したことである。さらに抗ウイルス剤開発の分野でも多くの成果を示す事が出来た。

悪性腫瘍の免疫療法のうち、LAK 療法は高度先進医療として東京慈恵会医科大学付属病院で実際に癌性胸水や癌性腹水の治療の選択肢として、臨床応

用されるに至った。

さらに、抗原提示細胞としての樹状細胞に着目し、これと宿主由来の腫瘍細胞とを細胞癒合せせることにより、強い免疫反応を惹起できることを明らかにしたことである。全く新しい治療法を臨床の分野で試みる事例としては順調に進行している。

DNAによる敗血症の原因細菌の検出と同定方法の開発に関しては厚生省の承認を獲得した。直接的な開発担当企業である扶桑薬品工業の協力の下に各種関連学会でモーニング・セミナーやランチョン・セミナーを開催し、敗血症に苦しむ患者に迅速診断の結果を提示し、感染症の科学的な治療体制の確立を目指している。

研究概要

I. 原著論文

- 1) Nakamura M, Terada M (Nissin Central Research Inst), Sasaki H, Kamada M, Ohno T. Virolysis and in vitro neutralization of HIV-1 by humanized monoclonal antibody hNM-01. *Hybridoma* 2000; 19(6): 427-34.
- 2) Saito Y¹⁾, Nakamura M, Ohno T, Chaicharoenpong C²⁾, Ichikawa E³⁾, Yamamura S⁴⁾, Kato K⁵⁾, Umezawa K⁶⁾ (Keio Univ). Synthesis of sugar-modified derivatives of unusual nucleoside "oxansin" and its carbocyclic analogs as potential inhibitors of HIV. *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1* 2001; 45(3): 298-304.
- 3) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Isase S, Ohno T, Yamada H. Concentration-Dependent variable effects of etoposide on the cell cycle of CML cells. *Anticancer Res* 2000; 20: 3105-10.
- 4) Manome Y, Nakamura M, Ohno T, Furuhashi Hi. Ultrasonically facilitates transduction of naked plasmid DNA in colon carcinoma cells in vivo. *Hum Gene Ther* 2000; 11: 1521-8.
- 5) Hasegawa N (Toita Womens Coll), Watanabe M, Ohno T. Mass production of monoclonal antibody in an ICR mouse using. *Hybridoma* 2000; 19: 191-2.
- 6) Nakamura M, Kunimoto S (Institute of Microbial Chemistry), Kawashima H, Takeuchi T (Institute of Microbial Chemistry), Ohno T. Inhibitory effect of Laiblomycin on human immunodeficiency virus replication. *J Antibiotics* 2000; 53(9): 975-8.
- 7) Yoshinaga K, Nakamura M, Ohno T. Alterations of adhesional molecules and p53 mutation in

metastatic colon cancer. *Jikeikai Med J* 2000; 47(4): 239-50.

- 8) Nakamura M, Terada M (Nissin Central Research Inst), Matsuzaki K (Nippon Chemiphor), Yoshida K, Ohno T. Mechanism of inhibitory effect of NCC164 on replication of human immunodeficiency virus. *Microbiol Immunol* 2001; 45(3): 217-23.
- 9) Takada Y, Ohashi T, Suzuki M, Kitahara K, Kobayashi M. Immunohistochemical detection of retinal cones in monkey retina; light and electron microscopic study. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 503-10.

III. 学会発表

- 1) 馬目佳信, 中村素行, 大野典也, 古幡 博. 超音波加速遺伝子導入法の in vivo 実験評価—マウス大腸ガン腫瘍抑制遺伝子の導入—. 第39回日本ME学会, 東京, 5月.
- 2) 馬目佳信, 古幡 博. 超音波照射による遺伝子導入のシステム開発. *Cell Biology Summer Meeting 2000*. 静岡, 7月
- 3) Tanaka T, Hampl M¹⁾, Manome Y, Koga T (Social Insurance Hosp), Kufu DW²⁾, Fine HA³⁾ (Harvard Medical School). Anti-angiogenic gene therapy of malignant ascites using an adenoviral vector expressing secreted platelet factor 4. The 6th Annual Meeting 2000, The Japan Society of Gene Therapy. Tokyo, Jul.
- 4) 渡辺美智子. 糖転移酵素の発現と腫瘍拒絶. *Cell Biology Summer Meeting 2000*. 静岡, 7月.
- 5) 大野典也. 心・血管病変における遺伝子治療. 第59回心臓血管放射線研究会, 東京, 7月.
- 6) 大野典也. 樹状細胞による消化器癌の免疫療法. 第37回日本消化器免疫学会, 東京, 8月.
- 7) 渡辺美智子, 大野典也. ファイブロネクチンを細胞表面に発現する各種癌に対応するヘリンバの効果. 第59回日本癌学会, 横浜, 10月.
- 8) 渡辺美智子, 大野典也. ヒト樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫法の基礎検討. 第59回日本癌学会, 横浜, 10月.
- 9) 大野典也. マウスグリオーマに対する樹状細胞とグリオーマ細胞の融合細胞とIL-12併用による免疫療法. 第59回日本脳神経外科学会総会, 福岡, 10月.
- 10) 大野典也. Sepsisの新しい診断法—その基礎と臨床—. 第49回日本感染症学会東日本地方会総会 第47回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会, 旭川, 10月.
- 11) 中村真理子, 寺田正樹(日清中央研究所), 鎌田美乃

里, 大橋隆明, 大野典也. シアル酸誘導体 M51400 による抗ヒV活性とその作用機序. 第14回日本エイズ学会, 京都, 11月.

12) 赤崎安晴, 菊地哲郎, 本間 定, 大野典也. Sepsisの新しい診断法. 第42回日本臨床血液学会. 倉敷, 11月.

13) 伊藤正樹, 寺社下浩一¹⁾, 鈴木 操(熊本大), 大野典也, 山本智理子¹⁾, 野田哲生¹⁾ (癌研). マウスにおける変異型 β カテニンの過剰発現と乳腺腫瘍. 第23回日本分子生物学会. 神戸, 12月.

14) 大野典也. 血管・循環器疾患と遺伝子治療. 第63回三重循環器研究会. 三重, 12月.

15) 大野典也. APC遺伝以上による自然発症消化管腫瘍に対する樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞による抗腫瘍免疫. 第5回癌特異的免疫療法研究会. 東京, 2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. 黄色ブドウ球菌変異株 PhR11 の解析

黄色ブドウ球菌のマウスにおける腎内増殖性を規定する病原因子の探索を目的として, Cowan I株とCowan I株を親株として分離したファージ耐性変異株 PhR11 のいくつかの性質について比較検討した。

Brain heart infusion における増殖は, PhR11 がやや遅かった。線維芽細胞による取り込みを調べたところ PhR11 はほとんど取り込まれず, 取り込みに重要であると考えられるフィブロネクチンへの結合は親株の1/2であった。SDS-PAGEにより菌表面タンパク質を解析したところ, PhR11 では高分子のバンドが減少する一方, 分子量が約55,000と16,000を示す2本のバンドが増強していた。さらに, 細胞壁および細胞膜画分のそれぞれについて解析したところ, PhR11 の細胞壁タンパク量は減少していた。

これらより, PhR11 の病原性が低下している原因として, 低増殖性に加え, 表面タンパクの変化による細胞への定着力の低下などが考えられた。

II. 黄色ブドウ球菌から得られたフィブロネクチン低結合性株の宿主細胞および組織に対する反応性

これまでに, ブドウ球菌のマクロファージによる貪食におけるフィブロネクチンの作用について検討した結果, 黄色ブドウ球菌の貪食に対してオプソニン様作用を示すこと, この作用がマクロファージに発現しているVLA-5を介している可能性を示してきた。今回, 黄色ブドウ球菌からco-sedimentation法によりフィブロネクチン低結合性株M2を分離し, この株の宿主細胞・組織に対する反応性について検討を加えた。

ウェストウェスタンブロット解析の結果, M2株では親株に発現している2種のフィブロネクチン結合タンパク(FnBPAとFnBPB)のうち, FnBPAに対するフィブロネクチンの結合が認められなかった。この株のマウス腹腔炎症性マクロファージによる貪食ではフィブロネクチンはオプソニン様作用を示さず, マウス由来のL929線維芽細胞による取り

込み菌数も親株に比べて著しく低下した。更に、マウス尾静脈より投与した後の腎臓への菌の定着数と、その後の腎内増殖数も M2 株では親株の 1/3 以下に減少した。

これらの結果から、黄色ブドウ球菌の宿主細胞・組織との相互作用において、FnBPA が大きく関与し、感染の成立に重要である可能性が示唆された。

III. 線維芽細胞による黄色ブドウ球菌の取り込みとアポトーシス

培養線維芽細胞の NIH/3T3 細胞は黄色ブドウ球菌を取り込むとアポトーシスが誘導されることが明らかとなっている。また、Ehrlich 腹水癌細胞でマウス腹腔に誘導される腹水は種々のサイトカインを含むと考えられ、この腹水を培養に用いると線維芽細胞がアポトーシスを起こすことも確認している。今年度はこれらについて詳細な検討を加えた。

ディッシュに付着した細胞に黄色ブドウ球菌を 37°C 1 時間で取り込ませ、取り込まれなかった菌をリゾスタフィンで溶菌させた後、リゾスタフィン添加培地で培養を続けた。この継続培養には、血清を含まない DMEM (SF)、または 50% に腹水を含む DMEM (AF) を用いた。DNA ラダーの形成をアポトーシスの指標とした。

“菌を取り込ませない細胞” (3T3) では、AF で培養 48 時間後にラダーが認められたが、SF では DNA の変化が認められなかった。しかし、“菌を取り込んだ細胞” (3T3+) を AF で培養すると 3 時間後に、SF でも 24 時間後にはラダーが確認された。カスパーゼファミリーの阻害剤である Z-Val-Ala-Asp(OMe)-FMK を添加した AF で培養すると、3T3 ではラダーが形成されなかったが、3T3+ では形成されてアポトーシスが阻止されなかった。また、抗 TNF- α 抗体で中和した AF の場合、3T3 では抗体濃度に依存してアポトーシスは阻止されたが、3T3+ では阻止されなかった。

以上より、3T3 の腹水によるアポトーシスには TNF- α とカスパーゼファミリーが関与すると示唆された。また、菌を取り込むと TNF- α との反応性が亢進するか、あるいは別のアポトーシス誘導機構が活性化されると推測された。

IV. 黄色ブドウ球菌と大腸菌の高塩耐性に及ぼす Triton X-100 と陽イオン価数の影響

黄色ブドウ球菌は食塩耐性が強いことが知られている。一方、Triton X-100 (Triton) は界面活性剤で、黄色ブドウ球菌の膜タンパクにいろいろな影響

を及ぼす。そこで、塩耐性に及ぼす Triton の影響、および陽イオンの価数による塩耐性の変化について、大腸菌とともに検討した。黄色ブドウ球菌には Cowan I 株を、大腸菌には MC1061 株を用いた。用いた塩は全て塩化物イオンで、1 価の陽イオンとして Na および K を、2 価の陽イオンとして Mg および Ca を用いた。1 価の陽イオンの場合、塩濃度を 0 ~ 2 M まで 12 段階とし、2 価の陽イオンに関しては浸透圧を合わせるために濃度を 2/3 にした。Triton は、0 ~ 10% までを 8 段階に変化させた。塩と Triton のそれぞれの濃度を組み合わせることで添加したミュラー・ヒントン培地に菌を接種し、37°C で一晩、静置培養して両菌の増殖を判定した。黄色ブドウ球菌は 10% Triton では全く増殖しなかった。また、高塩濃度ではイオンの種類と無関係に Triton と相乗的に増殖を阻害した。また、大腸菌では Triton の影響はほとんど受けないが、MIC が Na と K ではいずれも 0.5 M、Mg が 0.133 M、Ca が 0.1 M であり、2 価陽イオンは 1 価陽イオンの約 1/4 であった。黄色ブドウ球菌の高塩濃度耐性に関わるタンパクは Triton によって失活し、菌は浸透圧によって死ぬことが解った。また大腸菌は浸透圧よりも陽イオン強度に影響されることが解った。

「点検・評価」

本年度も昨年度に引き続き、主として黄色ブドウ球菌の病原性について検討を続けた。ファージレセプター欠損株の中のあるものが低病原性であるという知見は注目に値する現象であると考えられるが、その変異株が線維芽細胞によって取り込まれないことはまったく予期されないことであった。これに関連して、この変異株のフィブロネクチン結合能が低下していることも解った。今後、この現象とファージレセプターの欠損との関連性を検討する必要があると考えられた。さらにフィブロネクチンと病原性との関連していることが徐々に解ってきたので、この変異株を用いてさらに検討を重ねていく予定である。

また、フィブロネクチン結合性が低下している変異株が工夫によって効率よく分離されたが、この変異株も線維芽細胞による取り込みが著しく低下していると同時に、腎内増殖性も低下しているところから、線維芽細胞あるいはフィブロネクチンとの相互作用が黄色ブドウ球菌の病原性に深く関与していることが推察された。

黄色ブドウ球菌を取り込んだ線維芽細胞がアポトーシスを起こす現象は既に見いだされているが、

これについてさらに検討を重ねた。種々の条件下における線維芽細胞のアポトーシスの起こり方を検討することは、黄色ブドウ球菌の病原性に対してアポトーシスがどのような意義をもつかを追求するひとつの方法であろうと考えられる。そのほか本年度は、Triton X-100 と各種の陽イオンが黄色ブドウ球菌および大腸菌に及ぼす影響を検討したが、これらの現象も究極的には黄色ブドウ球菌の病原性に結びつけて考えていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakurada J, Tajima A, Shinji H, Seki K, Masuda S. Apoptosis observed in murine peritoneal macrophages treated with interferon γ through staphylococcal enterotoxin-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Microbiol Immunol* 2000; 44: 1063-6.
- 2) 櫻田純次, 益田昭吾, 細谷東一郎(千葉大). AM1-d 法による西洋ワサビペルオキシダーゼ compound II と p-cresol との相互作用. *JCPE Journal* 2000; 12 (3): 219-20.
- 3) 進士ひとみ, 内田敦子, 関 啓子, 櫻田純次, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌のフィブロネクチン低結合性変異株と宿主細胞および組織との相互作用. *Bacterial Adherence 研究会講演録* 2000; 14: 76-80.
- 4) 館 英実, 櫻田純次, 弘田泰久, 関 啓子. 黄色ブドウ球菌の菌株型別における新しいマーカーに関する検討. *慈恵医大誌* 2001; 116: 111-9.

II. 総 説

- 1) Sakurada J, Seki K, Shinji H, Tajima A, Ishida Y, Masuda S. Biological aspects of targets for an attack system carried by plasmids: Special reference to the selfishness of plasmids. *Jikeikai Med J* 2001; 48: 1-5.

III. 学会発表

- 1) 進士ひとみ, 益田昭吾. マクロファージによるブドウ球菌貪食におけるフィブロネクチンの作用. 第73回日本細菌学会総会. 札幌, 5月. [日細菌誌 2000; 55: 204]
- 2) 村井美代, 益田昭吾. BALB/3T3 細胞に取り込まれた黄色ブドウ球菌によるアポトーシス誘導. 第73回日本細菌学会総会. 札幌, 5月. [日細菌誌 2000; 55: 210]
- 3) 竹内 誠, 斎藤三郎, 櫻田純次, 益田昭吾, 熊沢義雄(北里大). サルモネラ菌変異株を用いた免疫システムへの抗原提示. 第73回日本細菌学会総会. 札幌, 5

月. [日細菌誌 2000; 55: 286]

- 4) 櫻田純次, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. SDCC によるマウス腹腔マクロファージのアポトーシス. 第73回日本細菌学会総会. 札幌, 5月. [日細菌誌 2000; 55: 317]
- 5) 関 啓子, 益田昭吾. 線維芽細胞による黄色ブドウ球菌取り込みに及ぼす腹水の影響. 第73回日本細菌学会総会. 札幌, 5月. [日細菌誌 2000; 55: 387]
- 6) 進士ひとみ, 内田敦子, 関 啓子, 櫻田純次, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌のフィブロネクチン低結合性変異株と宿主細胞および組織との相互作用. 第14回 Bacterial Adherence 研究会. 東京, 7月. [Bacterial Adherence 研究会講演録 2000; 14: 76-80]
- 7) 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌を取り込んだ線維芽細胞への腹水の影響. 第45回ブドウ球菌研究会. 東京, 9月.
- 8) 村井美代, 関 啓子, 益田昭吾. 健康人鼻腔およびアトピー性皮膚炎由来黄色ブドウ球菌の BALB/3T3 細胞による取り込みとアポトーシス誘導. 第45回ブドウ球菌研究会. 東京, 9月.
- 9) 進士ひとみ, 関 啓子, 櫻田純次, 内田敦子, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. ブドウ球菌の宿主細胞・組織への定着におけるフィブロネクチンの作用. 第117回慈恵医大成医会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌 2000; 115(6): 621]
- 10) 斎藤三郎, 高松正視, 櫻田純次, 田嶋亜紀子, 阪口雅弘¹⁾, 井上栄¹⁾ (1)感染研). スギ花粉症ニホンザルと患者に共通した T 細胞エピトープに関連する MHC クラス II 分子. 第30回日本免疫学会総会学術集会. 仙台, 11月.

V. その他

- 1) Masuda S. Biological significance of lysogenic conversion. *Jikeikai Med J* 2000; 47(2): 129-30.

環境保健医学講座

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

研究概要

I. 実験医学

1. 生体外小核試験の精度管理手法に関する研究

Chinese hamster 肺由来細胞株 (CHL/IU) 細胞を用いる *in vitro* 小核試験の基本プロトコール検証のために，配布された 2 物質，phenyl-hydrazine および glutaraldehyde について基本プロトコールに忠実に小核試験を行い，同一プロトコールで行った他機関の試験結果と比較し，その有用性を確認した。

2. 培養細胞を用いた小核試験による植物エストロジェンの検討

大豆に含まれる植物エストロジェンの健康影響を検討した。植物エストロジェンと mitomycin C (MMC) を混合し，小核試験を行い，その変異原性について検討をおこなった結果，24, 72 時間処理の小核誘発頻度は，MMC 単独の値と変わらなかったが，48 時間処理では混合した場合に単独の値よりも低値を示した。

3. 染色体異常誘発物質によるアポトーシス誘発に関する研究

N18D2 細胞は Vincristine (紡錘体機能阻害剤) の曝露で小核が有意に誘発されたが，アポトーシスを誘発している小核は増加しなかった。本実験結果とこれまでの結果から，小核はアポトーシスにより誘発するのではなく，染色体異常により誘発されると考えられる。

4. 化学物質の神経毒性評価法に関する研究

化学物質の神経情報伝達方法への影響評価を膜電位依存蛍光色素法を用いて検討した。蛍光光度計のセルに入るカバースリップ上に生育させた N18D2 細胞を DiOC₆ で染色し，化学物質を曝露した。蛍光光度計を用いて，500 nm 以下の波長を通さない色フィルターおよびミラー型フィルターを導入して検討している。

5. 銅及び銅結合蛋白の生体内分布について

銅は重要な生理作用を示し，そのホメオスタシス

の維持に細胞内銅結合蛋白の一つであるメタロチオネインと細胞膜に存在する銅トランスポーター ATP7A 及び ATP7B が密接な関連を持っている。本研究では腎臓でのこれら蛋白の分布を，正常動物と先天性銅代謝異常症（メンケス病及びウィルソン病）のモデル動物で比較検討した結果，腎臓の近位尿細管直行部 (S3) にて銅の再吸収が示唆された。

6. 培養アストロサイトを用いた小核試験の確立
神経系細胞の染色体異常誘発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。代謝活性化を必要とする cyclophosphamide, 5-fluorouracil を用いて，S9 の濃度，曝露時間及び回復時間を検討した。

7. 覚せい剤の生体に与える影響

日本の薬物乱用は覚せい剤が中心であり，国は薬物乱用撲滅の一環として乱用薬物の毒性に関する新たな研究を提唱している。そこで，肝炎患者の多い覚せい剤乱用者について肝障害増悪，高体温による死亡，酸素ストレスの面から研究している。

8. 尿中代謝物分析におけるアヘン又はヘロイン摂取の推定

アヘン又はヘロイン乱用者の尿中代謝物を分析し摂取薬物の特定を目的とし，モルヒネ及びコデインが尿中代謝物として検出されるケースを想定して，モルモットを用いた薬物投与実験を行った。尿中に検出されたモルヒネ及びコデインのガスクロマトグラフィー/質量分析法によるクロマトパターンから，薬物投与後 48 時間までは摂取薬物の推定が可能であった。

II. 環境調査研究

1. 中国東北部における飲料水中のマイクロシスチン汚染に関する研究

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

III. 疫学・ストレス解析評価・情報処理

1. 疫学方法論・EBM・医療情報処理・地域保健
疾病の発症形式の解明，病因論の追求手法として多変量のデータを用いた疫学方法論の開発を行う。

一方、医療分野で多用されるノンパラメトリック法の開発、有効活用の研究も検討した。

EBM (Evidence-Based Medicine) の方法論、実践方法を検討として、地域保健分野は都内・近県の健康診断、人間ドックのデータから各種疾患リスクファクターの検討、全国レベルでは、特定疾患の疫学調査(発生率、発症要因)、収集医療情報の有効活用、対象に即した医療情報処理教育の方法論も検討した。

2. 東北地方の農村の健康調査から見た生活習慣病のリスクファクターについて

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

3. 労働者のストレスの定量的評価法の開発

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

4. 摂食障害に関する調査

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

5. 動脈硬化に関する研究

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

6. 日本における小児糖尿病(1型糖尿病)の予後の観察的疫学研究

全国調査は1965~1979年診断群および今回新たに調査する1986~1990年診断群の計3,500名を対象にコホート調査を行っている。目的は、1) 全国の小児糖尿病の死亡率と死因を調査し、地域差や診断年代による変化の観察、2) 糖尿病による慢性合併症の発症率と関連する医療環境・社会環境因子の調

査、3) 日本人の小児糖尿病の家族内集積の検討である。

7. ハイリスク児および健常児の健全育成のための研究

i) 極低出生体重児の乳幼児期から学齢期までの精神運動発達、心理社会的発達、母親の養育態度と、学齢期の児の精神運動発達(知的発達)、行動上の問題、自尊感情(社会生活面での自己評価)を調査し、正期産児群との比較し、学齢期の発達、乳幼児期の発達と母子関係との関連などについて検討した。

ii) 小児科外来のタッチケア講習に参加した母子(健常児)を対象に、生後3ヶ月時から9ヶ月時までの追跡調査を行った。母親の不安状態(特性・状態不安)、児の発達的变化(運動、認知・適応、社会・言語面)、母子関係の行動観察の調査を行った。

8. 青年期から成人期のメンタルヘルスに関する研究

i) 大学生を対象に性格、自我態度、自尊感情、自己実現傾向、ストレス対処方略、精神健康度について調査し、ストレス対処に及ぼす人的変数からの影響について調査した。

ii) 職場における精神健康度評価のため、コンピュータ開発企業を対症に、職種、年齢、性、就労場所などを考慮して、労働状況、精神健康度、仕事ストレス、ストレス対処方略等について分析した。

「点検・評価」

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

(a) 実験医学研究では、(a-1) in vitro 小核試験の精度管理について厚生労働省の班研究の1員として実施した。(a-2) 植物エストロジェンの内分泌攪乱作用が問題となっているが、発癌物質の小核誘発作用に与える影響について検討した。(a-3) N18D2細胞を用いてアポトーシスと小核との関係について検討したが両者は無関係であった。(a-4) 銅と銅結合蛋白の生体内分布を検討し、銅は腎臓の近位尿管直行部で再吸収されることを明らかにした。(a-5) 新生児ラット由来アストロサイトをを用いた小核試験方法の確立がなされた。(a-6) 覚せい剤、アヘン、ヘロインについて毒性学的な検討がなされた。

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

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

以上、多くの研究テーマが進行中であり、これらの結果は、それぞれ適切な学会において発表するとともに、原著論文、著書等の形で対外的に公表している。教育面については環境保健医学実習報告書14号及び地域保健実習報告書(平成11年度版)を刊行した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sato S¹⁾, Shimizu M¹⁾, Hosokawa T¹⁾, Saito T¹⁾, Okabe M, Niioka T¹⁾, Kurasaki M¹⁾ (Hokkaido Univ). Distribution of zinc-binding metallothionein in cirrhotic liver of rats administered zinc. *Pharmacol Toxicol* 2000; 87: 292-6.
- 2) Sakaba H, Liu D, Tukui M, Asanuma K, Takahashi A, Suzuki Y. Micronucleus test with a metabolic activation system and cultured astrocytes. *Jikeikai Med J* 2000; 47(3): 131-8.
- 3) Ooida M, Miyakoshi Y, Tsukui M, Liu D, Asanuma K, Suzuki Y. In vitro micronucleus test for six chemicals using cultured rat astrocytes. *Environ Sci* 2000; 7(2): 57-69.
- 4) 門倉真人, 小川康恭(産業医学総合研究所), 清水英佑, 山村行夫, 縣俊彦, 牛島定信. 「地下鉄サリン事件」におけるPTSD—事件6ヵ月後の質問紙調査—. *臨精医* 2000; 29(6): 677-83.
- 5) 荻 成行, 有泉光子, 山岸恒雄, 縣 俊彦, 多田信平, 福田国彦, 前十字靱帯再建術後のMRIによる移植臓評価. *日医放線会誌* 2000; 60(11): 568-72.
- 6) 縣 俊彦, 稲葉 裕(順天堂大), 佐藤俊哉(京大), 高木廣文(新潟大), 菊地正悟(愛知医大), 黒沢美智子(順天堂大). 東山梨コホートにおける生活習慣とその死亡原因との関係. 第19回SASユーザー会論文集 2000; 19: 41-2.
- 7) 長谷川節, 小坂直之, 豊島裕子, 細谷龍男, 川口良人. 糖尿病透析患者の合併症—末梢神経障害. *臨透析* 2001; 17(1): 97-101.
- 8) 佐野浩斎, 浅尾啓子, 松島雅人, 縣 俊彦, 日下正久, 佐々木敏行, 谷島雄一郎, 山本 泉, 清水英佑, 田嶋尚子. 糖尿病患者のQuality of Life評価の試み 第2報—Quality of Lifeに影響を与える患者背景因子と合併症—. *糖尿病* 2000; 44: 57-62.
- 9) 齊藤和恵, 吉川ゆき子, 衛藤義勝. 低身長児の学齢期における心理社会的特性について. *子の心とからだ* 2000; 9(2): 116-22.
- 10) 齊藤和恵, 川上 義, 前川喜平. 極低出生体重児の乳児期における発達の特徴と育児支援について—第2報—. *小児保健研* 2000; 59(6): 688-96.

II. 総 説

- 1) 清水英佑. 医学教育における地域把握のための教育の実践. *保健の科学* 2001; 43(3): 210-3.
- 2) 縣 俊彦. マネイジドケアの詳細. *臨床医* 2000; 26(4): 574-9.
- 3) 縣 俊彦, 松島雅人. クリティカルパスとEBM. *臨床医* 2000; 26(5): 730-6.
- 4) 縣 俊彦. クリティカルパスと電子カルテ. *臨床医* 2000; 26(7): 1783-8.
- 5) 縣 俊彦. SASの概要. *臨床医* 2000; 26(9): 2118-23.
- 6) 縣 俊彦. SAS-PROCステップ. *臨床医* 2000; 26(11): 2430-3.
- 7) 縣 俊彦. 疫学研究のタイプ. *臨床医* 2001; 27(2): 302-6.
- 8) 縣 俊彦. 医療技術の効果検証の現状と課題. *理学療法* 2001; 18(1): 7-13.
- 9) 岡部雅史, 清水英佑. 一般健康人における体内微量元素含量の標準値策定の試み. *産業医ジャーナル* 2000; 23(3): 89-94.

III. 学会発表

- 1) 都賀稚香(ノバルティス・ファーマ), 鈴木勇司, 清水英佑. Rat新生児astrocyteを用いたin vivo小核試験. 第29回日本環境変異原学会. 仙台, 11月.
- 2) 宮本礼生¹⁾, 安藤皓章¹⁾, 鈴木勇司, 清水英佑(1警視庁). 尿中代謝物分析におけるアヘン又はヘロイン接種の推定(第3報). 第71回日本衛生学会. 福島, 4月.
- 3) Agata T, Kurosawa M (Juntendo Univ), Kikuchi S (Aichi Medical Coll), Sato T (Kyoto Univ), Takagi H (Niigata Univ), Inaba Y (Juntendo Univ). Life-Styles Including Obesity and Death Causes in Higashi-Yamanashi Cohort, Japan. 15th

European meeting of Obesity Association. Antwerp, May.

- 4) 縣 俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子, 裏田和夫, 景山 茂, 鈴木皖之, 鈴木直樹, 須藤正道, 川村 昇, 和田高士, 松島雅人, 尾立裕三, 小松一祐. SAS と医学統計学の臨床疫学教育での位置づけ. 第 19 回日本医学教育学会総会. 仙台, 7 月.
- 5) 川村 昇, 松島雅人, 縣 俊彦, 西村理明, 田嶋尚子. 情報化と医学教育 インターネットを利用した問題解決型の臨床疫学実習. 第 19 回日本医学教育学会総会. 仙台, 7 月.
- 6) Agata T. Epidemiological estimation of HIV/AIDS prevalence in Japan and the Mediterranean countries. 12th Mediterranean Conference of Chemotherapy. Maracheshu, Nov.
- 7) 縣 俊彦, 高木廣文(新潟大), 稲葉 裕(順天堂大), 柳 修平(川崎医療福祉大). 両側性聴神経線維腫の我が国における実態. 第 65 回日本民族衛生学会. 長崎, 11 月.
- 8) 豊島裕子, 縣 俊彦, 清水英佑. 喫煙の生活習慣病発症に及ぼす影響. 第 97 回日本内科学会総会. 京都, 4 月.
- 9) 豊島裕子, 清水英佑. 当社における職種別健康状態. 第 73 回日本産業衛生学会総会. 北九州, 5 月.
- 10) 劉 丹, 岡部雅史, 清水英佑. 中国東北地区における飲料水中マイクロシスチン汚染の現地調査. 第 59 回日本公衆衛生学会総会. 前橋, 10 月.
- 11) 佐野浩斎, 松島雅人, 立川康則, 松村規子, 成宮 学, 田嶋尚子. 糖尿病性下肢末梢神経障害スクリーニングにおけるモノフィラメントの有用性—末梢神経伝導速度との比較—. 第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月.
- 12) 佐野浩斎, 岩崎慈子, 成宮 学, 竹村 徹, 吉原理恵, 川口美佐男, 田嶋尚子. ピオグリタゾン投与にて改善傾向を示した糖尿病合併掌蹠膿疱症の一例. 第 38 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 東京, 1 月.
- 13) Saito K, Nogaito T, Shimizu H. Mental health in software developers —Job stress and stress coping—. XXVII International Congress of Psychology. Stockholm, July.
- 14) 齊藤和恵, 清水英佑, 吉川ゆき子, 衛藤義勝. 青年期のストレス対処に及ぼす自我態度, 自己評価など人的変数からの影響. 日本教育心理学会第 42 回大会. 東京, 9 月.
- 15) 吉川ゆき子, 松永貞一, 齊藤和恵. 喘息キャンプ参加児童に関する心理学的研究 第 3 報—HLC に影響を及ぼす要因について—. 日本小児心身医学会第 18 回大会. 吹田, 8 月.
- 16) 吉川ゆき子, 齊藤和恵, 衛藤義勝. 青年期のストレ

ス対処に及ぼす性格特性・自己実現傾向などからの影響. 日本心理学会第 64 回大会. 京都, 11 月.

- 17) 齊藤和恵, 野垣内月江, 清水英佑. ソフトウェア開発企業における健康管理—仕事ストレスとストレス対処方略との関連—. 日本心理学会第 64 回大会. 京都, 11 月.

V. 著 書

- 1) 縣 俊彦. 上手な情報検索のための PubMed 活用マニュアル. 東京: 南江堂, 2000.
- 2) Sano H, Narimiya M, Matsushima M, Asao K, Takemura T, Kawaguchi M, Tajima N, Hiratsuka A. Effect of Prostaglandin E1 on arteriosclerosis obliterans in diabetic patients. Diabetes Mellitus 2000; Recent Advances for the 21st Century. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. p. 313-6.
- 3) 縣 俊彦. EBM と疫学. 柳井晴夫先生記念論文集. 東京: 大学入試センター出版部, 2000. p. 13-28.

V. その他

- 1) 清水英佑, 石館 基, 興 貴美子, 祖父尼俊雄, 林 真, 松島泰次郎, 森本兼彥. 生体外小核試験の精度管理手法に関する調査. 平成 12 年度労働省委託研究報告書. 東京: 日本化学物質安全・情報センター, 2001.
- 2) 清水英佑, 早川豊彦, 原科幸彦, 小林牧人, 太田雅隆, 小倉 秀, 佐藤 征, 田中利秋, 泉 正博, 田守雅行, 井出賢一. 平成 12 年度環境審査等調査 超重量燃料油利用技術調査報告書. 経済産業省資源エネルギー庁原子力安全・保安院委託調査. 東京: エネルギー総合工学研究所, 2001.
- 3) 清水英佑, 松島泰次郎, 松下秀鶴. 化学物質変異原性試験実施機関に対する精度管理の実施結果. 平成 12 年度厚生労働省委託研究. 東京: 中央災害防止協会, 2001.
- 4) 縣 俊彦, 清水英佑, 大塚藤男(筑波大), 柳 修平(川崎医療福祉大), 高木廣文(新潟大), 稲葉 裕(順天堂大). 結節性硬化症の診断, 臨床症状, 疫学特性との関連. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班平成 11 年度研究業績. 2000; p. 69-74.
- 5) 縣 俊彦, 清水英佑, 大塚藤男(筑波大), 橋本修二(東京大), 高木廣文(新潟大), 稲葉 裕(順天堂大), 柳 修平(川崎医療福祉大). NF1 モニタリング調査の解析. 厚生省特定疾患の疫学に関する研究班平成 11 年度研究業績. 2000; p. 149-57.
- 6) 若林敬二, 清水英佑, 松島泰次郎, 祖父尼俊雄. 環境中の変異原物質に関する調査研究平成 12 年度環境省委託研究. 2001.

法 医 学 講 座

教 授：高津 光洋 突然死の法医病理学，交通外傷

研 究 概 要

I. 法医病理学

1. 乳幼児突然死

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

2. 交通外傷分析

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

3. 精神病患者急死例の検討

内因性急死例および外因死剖検例から，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対象に種々の検討を行った。すなわち，詳細な剖検，病理組織学的検査結果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，精神病患者では自覚的愁訴に乏しいこと，精神分裂病および気分障害群では有意に自他殺の割合が高いことなどが明らかとなった。

4. 血液粘度と静脈血栓症について

血液粘度は血液全体の流動性の指標となり，また，血液凝固時間の測定は凝固亢進状態を知る手がかりとして重要である。われわれが開発した血液粘度測定装置を用いて，下肢静脈血栓症と血液粘度との関係を検討した。そして，長時間の安静座位の前後では下肢静脈血の粘度が有意に上昇することを証明し，さらに飛行機旅行に関連した肺動脈血栓塞栓症（いわゆるエコノミークラス症候群）の発症について解析した。

なお，本研究は千葉商科大学政策情報学部丹羽宗

弘教授との共同研究である。

5. 血液粘度と薬剤の影響について

血液凝固に影響をおよぼす薬剤を対象に，薬剤添加後の血液粘度の経時変化を測定した。その結果，抗トロンビン作用のある薬剤は，濃度依存性に血液粘度を低下させ，凝固時間を延長させることがわかった。これら薬剤が，急性冠症候群の予防に有用であることを検討中である。

II. DNA 分析

法医学実務におけるヒト性別判定は，性染色体 Amelogenin gene で X 染色体上のみ存在する欠失を，PCR 増幅で検出する方法が多く用いられている。しかし，鋳型 DNA の状態などによっては Allele drop-out を生じ，誤判定を招く恐れがある。そこで，この Allele drop-out について，性別判定可能な Amelogenin gene Intron 1，Intron 2 及び Exon 3 の三種類の増幅領域で鋳型 DNA 量や Allele 間の鎖長の差による影響を検討した。その結果，正確に性別判定のできる鋳型 DNA 量は 40～80 pg 以上であり，また，Allele drop-out は増幅産物の鎖長差によらず観察された。

III. 法医中毒学

1. フロンガス（フロン 22）を用いた自殺例について，剖検時に採取した血液，尿および諸臓器からのフロンガスの分析を試みた。その結果，各試料よりフロン 22 が検出され，死因がフロンガス中毒であることが裏付けられた。また，定量結果からフロンガス吸入後の体内分布について知見が得られた。

2. 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，試料（血液，尿，胃内容，諸臓器など）を採取し，催眠薬・精神安定薬，麻薬・覚醒剤，農薬，工業用品などの薬毒物の定性・定量分析を GC および GC/MS を利用して行った。

「点検・評価」

1. 教育について

コース社会医学 I および II の講義，演習の他，医学総論 III，ヒトの時間生物学，救急医学，中毒などでも講義を担当した。また，3 年生の研究室配属，6 年生の選択実習，他大学の研究室配属でも各数名の学生を受け入れた。少ない教員がフル回転で法医学教育を行い，教育目標は十分に達成できたと思われる。演習では少人数教育を行ったが，教員数が少なく，かなりの負担であった。

2. 研究について

法医学の特殊性から多岐にわたる分野で研究を行っている。このうち乳幼児突然死、交通外傷の分析、大規模災害時の死体検案体制の構築、精神病患者死亡例の分析では専門領域での高い評価を受けた。英文論文は6編、IFは3.938であった。基礎的研究に関しては十分ではなく、今後の大きな課題である。

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

3. 実務について

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

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hitosugi M, Niwa M (Chiba Univ of Commerce), Takatsu A. Rheologic changes in venous blood during prolonged sitting. *Thromb Res* 2000; 100: 409-12.
- 2) Nogami M*, Takatsu A, Endo N*, Ishiyama I* (*Teikyo Univ.). An immunochemical study on cathepsin D in human hippocampus. *Histochem J* 2000; 32: 505-8.
- 3) Nogami M*, Shiga J*, Takatsu A, Endo N*, Ishiyama I* (*Teikyo Univ.). Immunohistochemistry of atrial natriuretic peptide in brain infarction. *Histochem J* 2001; 33: 87-90.
- 4) Hitosugi M, Shigeta A, Takatsu A. An autopsy case of sudden death in a patient with idiopathic scoliosis. *Med Sci Law* 2000; 40(1): 175-8.
- 5) Hitosugi M, Takatsu A. A case of strangulation by a vehicle seat belt. *Legal Med* 2000; 2(1): 46-8.
- 6) Hitosugi M, Takatsu A. Injury severity in motor vehicle occupants. *Legal Med* 2000; 2(3): 166-70.
- 7) 川戸 仁, 一杉正仁, 高津光洋. インフルエンザ心筋炎による小児突然死の剖検例. *小児科* 2000; 41(119): 2041-3.
- 8) 西村明儒¹⁾, 高津光洋, 三澤章吾(筑波大), 高濱桂一(宮崎医大), 福永龍繁(三重大), 西 克治¹⁾(滋賀医大). 臨床医の死体検案に関する意識調査—大規模災

害時死体検案活動を中心にして—, *日法医誌* 2000; 54: 387-98.

- 9) 大友弘士, 熊谷正広, 高津光洋, 重田聡男, 一杉正仁. 法医解剖により確定された熱帯熱マラリアの1例. *日臨寄生虫誌* 2000; 11: 118-20.
- 10) 木戸雅人, 一杉正仁, 高津光洋. 腎損傷剖検例の検討. *日災医誌* 2000; 49: 47-51.
- 11) 福井謙二, 高津光洋. アメロジェニン遺伝子のPCR増幅による性別判定の信頼性について. *DNA多型* 2001; 9: 297-8.
- 12) 高津光洋, 三澤章吾(筑波大), 吉岡尚文(秋田大), 中園一郎(長崎大), 佐藤喜宣(杏林大), 栗原克由(北里大), 西 克治(滋賀医大), 前田 均(阪市大), 倉田 毅(国立感染症研). 乳幼児突然死症候群(SIDS)診断の法医病理学的原則に関する提言. *日法医誌* 2000; 54(3): 247-55.
- 13) 一杉正仁, 高津光洋. 労働中の突然死についての検討. *日職災医誌* 2000; 48(3): 280-5.

II. 総 説

- 1) 高津光洋. 小児救急医療と法医学. *小児外科* 2000; 32: 483-7.

III. 学会発表

- 1) Hitosugi M, Maruyama-Maebashi K, Takatsu A. Autopsy cases of methamphetamine poisoning by inhalation or oral intake. The Second Congress of Asia Society of Toxicology. Cheju Island, Aug.
- 2) 一杉正仁, 丹羽宗弘(千葉商科大学), 草ヶ谷英樹, 星野明弘, 南雲大暢, 川戸 仁, 前橋恭子, 高津光洋. 安静座位による血液粘度の変化について. 第84次日本法医学会総会. 和歌山, 4月. [日法医誌 2000; 54: 72]
- 3) 高津光洋, 大友弘士, 重田聡男, 一杉正仁, 阿部光伸, 布施暢子, 村田須美枝, 吉野 靖. 熱帯熱マラリアで急死した1剖検例. 第84次日本法医学会総会. 和歌山, 4月. [日法医誌 2000; 54: 96]
- 4) 一杉正仁, 高津光洋, 重田聡男, 木戸雅人, 高尾洋之. 剖検例からみた自動車乗員の心・大動脈損傷分析. 第36回日本交通科学協議会総会. 名古屋, 6月. [交通科学資料 2000; 41: 42-5]
- 5) 一杉正仁, 丹羽宗弘(千葉商科大). 血液粘度の時間変化—採血直後から凝固に至るまで—. 第23回日本バイオレオロジー学会年会. 倉敷, 6月.
- 6) 木戸雅人, 一杉正仁, 前橋恭子, 福井謙二, 重田聡男, 阿部光伸, 村田須美枝, 高津光洋. 腎損傷剖検例の検討. 第117回成医会総会. 東京, 10月.
- 7) 一杉正仁, 高津光洋, 川戸 仁. 車両火災をともなった交通事故死剖検例の検討. 第48回日本職業・災害医学学会学術大会. 東京, 11月. [日職災医誌 2000; 48(増

刊) : 164]

- 8) 一杉正仁. 死亡事故から見た交通安全対策. 自動車技術会中部支部会 2000 年度技術講演会. 名古屋, 12 月.
- 9) 一杉正仁, 国吉 昇(流山中央病院), 伊藤義徳, 牧野陽二郎, 松坂 憲, 由布哲夫. 塩酸サルポグレラートとアルガトロバンが血液粘度におよぼす影響について. 第 6 回関東甲信越セロトニン研究会. 東京, 1 月.
- 10) 一杉正仁. 突然死と肺動脈血栓塞栓症, 長時間座位の影響について. 日本宇宙航空環境医学会分科会・第 4 回空の旅医学研究会. 東京, 2 月. [宇宙航空環境医 2001; 38: 53]
- 11) 福井謙二, 高津光洋. 2-step multiplex PCR 法の検討. 第 84 次日本法医学会総会. 和歌山, 4 月. [日法医誌 2000; 54: 111]
- 12) 福井謙二, 高津光洋. アメロジェニン遺伝子の PCR 増幅による性別判定の信頼性について. 日本 DNA 多型学会第 9 回学術集会. 横浜, 12 月.
- 13) 高津光洋. (特別講演) 死体検案. 平成 12 年度国立病院災害医療従事者研修会. 立川, 12 月.
- 14) 高津光洋. (特別講演) 突然死の法医病理学. 松医会埼玉支部総会. 大宮, 6 月.
- 15) 高津光洋. (特別講演) 法医病理学からみた突然死. 岐阜県警察医会. 岐阜, 9 月.
- 16) 高津光洋. (シンポジウム) 摘出臓器の研究利用・法医の立場から. 第 24 回全国医学系大学倫理委員会連絡会議. 東京, 12 月.
- 17) 高津光洋. (特別講演) 死体検案. 第 1 回国立病院災害医療従事者研修会. 立川, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 高津光洋. 安易な SIDS 診断の事実から. 赤ちゃんの急死を考える親と弁護士の手帳. SIDS ってほんと? 窒息した赤ちゃんの人権はどこに. 東京: 光陽出版, 2000. p. 97-113.
- 2) 一杉正仁. 死亡診断書(死体検案書)の交付ほか. 清水英佑, 福本正勝編. ミニアプローチ 2001 公衆衛生. 東京: 医学評論社, 2000. p. 23-32.
- 3) 一杉正仁. 法医学関連問題. 第 94 回医師国家試験問題解説書. 東京: 医学評論社, 2000. p. 28, 177-8.

V. その他

- 1) 高津光洋, 一杉正仁. 二輪車事故死剖検例における外傷分析—頭頸部以外の身体損傷について—. 日本交通科学協議会編. 乗車用ヘルメットに関する研究報告書. 東京: 日本科学協議会, 2000. p. 33-45.
- 2) 一杉正仁. 剖検例から見た自動車乗員の交通外傷分析. 日本交通科学協議会編. 医療からみた交通事故と傷害に関する研究報告書. 東京: 日本科学協議会, 2000.

p. 56-64.

- 3) 前橋恭子, 高津光洋. 心臓性突然死症候群における血清中プロスタグランディン濃度. 臨床試料中の微量物質測定を通じた生体の恒常性解析について. 平成 11 年度・平成 12 年度学内共同研究報告書. 2001. p. 6-8.
- 4) 前橋恭子, 高津光洋. うじ殺し剤中毒死剖検例のオジクロロベンゼン. 臨床試料中の微量物質測定を通じた生体の恒常性解析について. 平成 11 年度・平成 12 年度学内共同研究報告書. 2001. p. 9-11.

熱帯医学講座

教授：大友 弘士 寄生虫感染症と化学療法
教授：渡辺 直熙 寄生虫感染とIgE
助教授：牧岡 朝夫 原虫の分子生物学
講師：熊谷 正広 臨床寄生虫学

I. 蠕虫感染による免疫応答

蠕虫感染に特徴的なIgE産生と好酸球増多はともにT細胞に強く依存した免疫応答である。T細胞活性化には抗原刺激に加えて、細胞間認識分子による第2刺激が必要である。第2刺激を担う分子としてのCD80とCD86はT細胞の機能分化に関連して注目されている。最近ラットのCD80とCD86に対するモノクローナル抗体を開発したことで以前に得られたマウスでの知見との比較が可能となった。*Nippostrongylus* または *Strongyloides* の1次感染後のラットのIgE産生および好酸球増多にはCD80またはCD86が必要で、そのいずれかの分子があればこれらの反応を誘導できることがわかった。この結果は *Nippostrongylus* 感染マウスでの知見と同等で、種を越えて一般化できるものと考えられる。

消化管寄生蠕虫の感染ではマスト細胞増多も顕著な宿主反応である。マスト細胞にはキモトリプシン様セリンプロテアーゼであるキマーゼが特異的に局在している。キマーゼの量は蠕虫感染の過程で変化することが知られている。この度、新たなキマーゼ阻害剤を見出したことからこの酵素の生理的役割についての検討ができるようになった。*Nippostrongylus* 感染マウスにキマーゼ阻害剤を投与すると好酸球増多の抑制がみられた。この抑制は好酸球に特異的で白血球数やIgE量は変化をみない。マスト細胞欠損マウスでの同様の実験では好酸球増多の抑制はみられない。これらのことからマスト細胞と好酸球をつなぐ物質としてのキマーゼの機能が示唆された。

II. アメーバの増殖と分化の阻害因子

Jasplakinolide (Jas) は海綿の一種 *Jaspis* sp. 由来の cytotoxin でアクチンの重合を促進し、形成されたF-アクチンを安定化する作用があり、抗腫瘍活性ならびに抗真菌活性を有することが明らかになっている。そこで今回、Jasのアメーバの増殖、嚢子形成および細胞骨格に及ぼす効果につき検討したところ、Jasは1mMの濃度で赤痢アメーバの増殖を完全に抑制した。Jas存在下で生残した赤痢アメーバ

を顕微鏡ならびに電顕で観察した結果、虫体内に円形構造が観察され、蛍光染色によりF-アクチンの aggregate であることが確認された。これに対応してJasで処理した赤痢アメーバの細胞骨格分画におけるF-アクチン量の増加が明らかになった。Jasは *Entamoeba invadens* の増殖および嚢子形成も抑制したが、嚢子形成を低濃度でより強く抑制し、その効果は嚢子形成に対しては非可逆的であった。以上の結果から、Jasはアメーバの増殖および嚢子形成を抑制し、虫体内にF-アクチン aggregate を形成させる効果があることが判明した。次に多くの細胞機能を担うことが明らかになっている情報伝達系分子プロテインキナーゼC (PKC) ならびにフォスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3-K) に注目し、それぞれの特異的阻害剤を用いて *E. invadens* の増殖および嚢子形成へのPKCならびにPI3-Kの関与について検討した。用いたPKC阻害剤のうち staurosporine と chelerythrine が増殖を抑制したが、calphostin C と sphingosine は抑制しなかった。このようにPKC阻害剤の作用部位の違いによる抑制効果の違いがみられた。増殖の場合と同様、staurosporine と chelerythrine が嚢子形成を抑制した。また、chelerythrine による嚢子形成の抑制は増殖抑制よりも強く、その効果は嚢子形成に対しては非可逆的であった。一方、PI3-K阻害剤 wortmannin も増殖および嚢子形成を抑制した。嚢子形成の抑制経過を調べたところ、wortmannin 存在下では多数の栄養型が嚢子に変わることなく生残した。また wortmannin の効果も嚢子形成に対しては非可逆的であった。以上の結果から、アメーバの増殖ならびに嚢子形成にPKCならびにPI3-Kの関与が明らかになり、これらが薬剤開発の重要な標的になることが示唆された。

III. 熱帯熱マラリアの適性療法確立に関する研究

1984年から使用が開始された抗マラリア薬のメフロキンは、近年問題になっている薬剤耐性マラリアにも有効なため、多くの国々で臨床使用されておりWHOの必須薬剤に指定されている。しかし、最近の知見によれば、その体内動態は、人種、病態により差がみられることが知られているが、日本人を対象としたこのような検討はほとんど実施されていない。

そこで、日本人マラリア患者、特に重症患者に対するメフロキンの適正療法を確立する目的で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による定量法を確立し、患者の薬物動態を検討した結果、 T_{MAX} 4~6h、

C_{MAX} 1,000 ng/ml 前後, T_{1/2} 14 日前後となり, 特に T_{1/2} が欧米人のそれより 5~7 日間短縮する傾向がみられた。

さらに, 最近ではアルテミシニン誘導体のアーテスネット投与を先行させ, メフロキンを追加する併用療法が試みられているが, 前者投与後 6~12 時間で熱帯熱マラリア原虫の変性像が確認され, 追加投与したメフロキンの体内動態に影響を及ぼさず, しかも臨床症状の改善が早く QOL の高い治療法になることが期待された。

「評価・点検」

前年度から引き続き当教室の研究成果やその姿勢が評価され, 文部省, 厚生省, 科学技術庁, ヒューマンサイエンス振興財団, 大山健康財団などから計 8 件の研究費が交付され, 研究環境は一層整備された。また, 海外や学内外との共同研究も活発に推進され, その成果は国内学会はもとより, 教授, 定員外教授, 助教授により国際学会で発表されたり, シンポジストとして招聘されたものもあった。

教室員の研究課題に関しては, 寄生虫学, 免疫学, 生化学, 分子生物学領域における基礎研究にのみとどまらず, 近年問題になっている輸入熱帯病, 日和見感染寄生虫症, 人畜共通寄生虫症などの診断, 治療に関しても学内外に対する相談機関として中核的な役割を果たし, それに必要な薬物動態学的な研究も勢力的に実施した。

教育に関しては, 本学学祖の理念を全うすべく, よき医師を輩出させることに重点をおき, 講義と実習が有機的に連動し, より効果的な教育効果を上げるべく教授法に関しても教室員が一丸となって努力した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Growth inhibition and actin aggregate formation of *Entamoeba histolytica* by jasplakinolide. Arch Med Res 2000; 31(4): S145-6.
- 2) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). *Entamoeba invadens*: Protein kinase C inhibitors block the growth and encystation. Exp Parasitol 2000; 95: 288-90.
- 3) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Effect of the

antitubulin drug oryzalin on the encystation of *Entamoeba invadens*. Parasitol Res 2000; 86(8): 625-9.

- 4) Nakajima-Nakano K¹⁾, Makioka A, Yamashita N¹⁾, Matsuo N¹⁾, Asai T¹⁾ (Keio Univ). Evaluation of serodiagnosis of toxoplasmosis by using the recombinant nucleoside triphosphate hydrolase isoforms expressed in *Escherichia coli*. Parasitol Int 2000; 48(3): 215-22.
- 5) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Effect of dinitroaniline herbicides on the growth of *Entamoeba histolytica*. J Parasitol 2000; 86(3): 607-10.
- 6) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Appearance of a stage-specific immunodominant glycoprotein in encysting *Entamoeba invadens*. Parasitol Res 2000; 86(1): 81-5.
- 7) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Involvement of signaling through protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase in the encystation of *Entamoeba invadens*. Arch Med Res 2000; 31(4): S185-6.
- 8) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Effect of cytochalasin D on the growth, encystation, and multinucleation of *Entamoeba invadens*. Parasitol Res 2000; 86(7): 599-602.
- 9) 水野泰孝, 大友弘士, 木村幹夫(感染研), 竹内 勤(慶大). 本邦における小児マラリアの概況 過去 20 年間の輸入症例における検討. 感染症誌 2000; 74(9): 694-8.
- 10) 中埜京子¹⁾, 浅井隆志¹⁾, 牧岡朝夫, 松尾宣武¹⁾, 竹内 勤¹⁾(慶大). 新種の寄生原虫 *Neospora caninum* の NTPase に対するヒト抗体の反応性について. アレルギー免疫 2000; 7: 394-8.

II. 総 説

- 1) 大友弘士, 水野泰孝. 続発性免疫不全症候群 感染症にみられる免疫不全症 原虫感染症. 日臨 2000; 別冊免疫症候群 下巻: 398-400.
- 2) 牧岡朝夫. 感染症治療ガイドトキソプラズマ症. 治療 2000; 82: 546-8.
- 3) 渡辺直熙, 大友弘士. 寄生虫感染とアレルギー. アレルギーの臨 2000; 20(23): 1042-4.
- 4) 渡辺直熙. プタ蛔虫感染と鼻アレルギー. Curr Concept Infect Dis 2000; 19(4): 18-9.

5) 大友弘士. マラリアとデング熱. *Mod Physician* 2000; 20(11): 1375-7.

III. 学会発表

- 1) Ohtomo H. (Workshop) Orphan drugs for tropical parasitic diseases and change of their supply system. 第69回日本寄生虫学会大会. 松江, 4月. [*Parasitol Int* 2000; 49: 21]
- 2) Watanabe N, Asano K. (Workshop) Protective immunity to reinfection with *Hymenolepis nana* eggs in mice. 第69回日本寄生虫学会大会. 松江, 4月. [*Parasitol Int* 2000; 49: 26]
- 3) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Effect of anti-microtubule drug oryzalin on the encystation of *Entamoeba invadens*. 第69回日本寄生虫学会大会. 松江, 4月. [*Parasitol Int* 2000; 49: 51]
- 4) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Effect of cytochalasin D on the growth, encystation, and multinucleation of *Entamoeba invadens*. 第69回日本寄生虫学会大会. 松江, 4月. [*Parasitol Int* 2000; 49: 52]
- 5) Watanabe N, Tsuzuki M, Matsuda H. Genetic control of hyper IgE and dermatitis in NC/Nga mice. Keystone Symposium. Nevada, Apr.
- 6) Mizuno Y, Ohtomo H, Takeuchi T (Keio Univ), Kimura M (Univ Tokyo). Imported malaria cases in children in Japan from 1980 to 1999. 3rd Asia Pacific Conference on Travel Health. Bali, July.
- 7) Watanabe N. Protection against *Trichinella spiralis* controlled by an atopy gene in mice. Xth International Conference on Trichinellosis. Fontainebleau, Aug.
- 8) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Involvement of signaling through protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase in the encystation of *Entamoeba invadens*. 12th Japanese-German Cooperative Symposium on Protozoan Diseases. Bonn, Sept.
- 9) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Growth inhibition and actin aggregate formation of *Entamoeba histolytica* by jasplakinolide. 12th Japanese-German Cooperative Symposium on Protozoan Diseases. Bonn, Sept.
- 10) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾ (慶応大). 赤痢アメーバの増殖および細胞骨格に及ぼすアクチン重合促進・安定化剤 Jasplakinolide の

- 効果. 第60回日本寄生虫学会東日本大会. 東京, 10月.
- 11) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Involvement of signaling through protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase in the encystation of *Entamoeba invadens*. XIV Seminar on Amoebiasis. Mexico city, Nov.
 - 12) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Growth inhibition and actin aggregate formation of *Entamoeba histolytica* by jasplakinolide. XIV Seminar on Amoebiasis. Mexico city, Nov.
 - 13) 大友弘士. (会長講演)わが国における熱帯熱マラリア治療の変遷. 第41回日本熱帯医学会大会. 東京, 11月. [*日熱帯医会誌* 2000; 28 (増刊): 225]
 - 14) 渡辺直熙, 今井 透, 遠藤朝彦, 名和行文(宮崎医大). 寄生虫感染とアレルギー発症に関する疫学調査. 第41回日本熱帯医学会大会. 東京, 11月. [*日熱帯医会誌* 2000; 28 (増刊): 339]
 - 15) 大友弘士, 木村幹夫(国立感染症研), 熊谷正広, 早野真史, 松本泰治(成田空港検疫所). 輸入マラリア診断における ICT Malaria P.f/P.v テストの検討. 第41回日本熱帯医学会大会. 東京, 11月. [*日熱帯医会誌* 2000; 28 (増刊): 273]
 - 16) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾ (慶応大). チューブリン重合阻害剤オリザリンによる *Entamoeba invadens* のシスト形成の抑制. 第41回日本熱帯医学会大会. 東京, 11月. [*日熱帯医会誌* 2000; 28 (増刊): 297]
 - 17) 熊谷正広, 小林正規(慶応大), 沖田智瑞, 大友弘士. 赤痢アメーバの染色標本作製法の改良. 第41回日本熱帯医学会大会. 東京, 11月. [*日熱帯医会誌* 2000; 28(増刊): 299]
 - 18) 渡辺直熙, 前田啓子(順天大). (ワークショップ) ラットの腸管寄生性線虫感染の防御における CD80 と CD86. 第30回日本免疫学会総会・学術集会. 仙台, 11月. [*日本免疫学会総会・学術集会記録* 2000; 30: 289]
 - 19) 大友弘士, 木村幹夫(国立感染症研), 熊谷正広, 早野真史. 日本人熱帯熱マラリア患者の治療開始の遅延と重症化. 第41回日本熱帯医学会大会. 東京, 11月. [*日熱帯医会誌* 2000; 28 (増刊): 268]
 - 20) 大友弘士. (教育講演)不明熱検査と輸入感染症. 第12回日本臨床微生物学会総会. 岐阜, 2月.

IV. 著 書

- 1) 大友弘士. 寄生蠕虫・原虫疾患の動向. 今日の治療指針 2000. 東京: 医学書院, 2000. p.193.
- 2) 大友弘士. 抗原虫薬, その他. 玉舎輝彦. 新女性医学体系 7 巻: 産婦人科薬物療法. 東京: 中山書店,

2000. p. 210-5.

- 3) 大友弘士. 肝寄生虫症. 戸田剛太郎. 消化器疾患最新の治療 2001-2002. 東京: 南江堂, 2001. p. 330-2.

V. その他

- 1) 大友弘士, 渡辺直熙, 木村幹夫(国立感染研). 日本人重症マラリア患者に関する適性療法確立に関する薬物動態学的研究. 平成 11 年度～平成 12 年度科学研究費補助金(基盤研究 C2) 研究成果報告書. 2001.
- 2) 牧岡朝夫, 竹内 勤. アメーバ症の化学療法剤の標的に関する研究. 平成 11 年度厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「わが国におけるアメーバ症の実態の解明と対策確立に関する研究」報告書. 2000. p. 21-3.
- 3) 牧岡朝夫, 竹内 勤. 日和見原虫感染症の治療に関する研究—アメーバの嚢子形成機構の解明を通じた薬剤開発の標的の研究. 平成 12 年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究」報告書. 2001. p. 82-7.

臨床検査医学講座

教授: 町田 勝彦	臨床微生物学, 臨床免疫学
教授: 真柄 直郎	臨床病理学, 臨床血液学
助教授: 大西 明弘	臨床薬理学, 臨床肝臓病学
講師: 鈴木 政登	臨床生理学
講師: 保科 定頼	臨床微生物学
講師: 太田 真	臨床生理学
講師: 立石 修	臨床生理学
講師: 海渡 健	臨床血液学
講師: 須江 洋成	臨床脳波医学
講師: 松浦 知和	臨床細胞生物学
講師: 西村 浩	臨床脳波医学

研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

1. ヒト糖尿病モデル OLETF ラットを用い, 糖・脂質代謝の改善および腎症の進展抑制効果について運動療法と食事療法とを比較した。運動療法は糖・脂質代謝を改善するが, 腎症進展抑制効果は食事療法には及ばなかった。糖尿病患者の骨や骨格筋の廃用性萎縮防止や QOL 維持のため, 腎症進展を惹起しない運動の処方が望まれる。

2. 250 Km ウルトラマラソンでは筋逸脱酵素の著明な上昇, 脳性ナトリウム利尿ペプチドの上昇および高い心筋特異性を有する人心臓由来脂肪酸結合蛋白が著明に上昇し心筋傷害, 心筋疲労が惹起された可能性があることを明らかにしてきた。さらにこのような環境を克服する選手たちのプロフィールを調査し, 超持続的有酸素運動の脳に及ぼす影響(血中 S-100 蛋白(S)の測定(EIA法), (S)は脳神経系蛋白(分子量 21,000)で脳神経・血管障害にて上昇する)を検討した。その結果, 生活習慣は規則的で禁煙・愛酒家が多く, また本競技における脳への影響は少ないことが判明した。

3. 心房細動に関する臨床研究: 発作性心房細動例における血漿 BNP 高値例, 慢性化例の臨床的特徴について検討を行った。その結果, BNP 高値例, 心機能低下例, ジギタリス使用例で慢性化が多かった。

4. 心拍変動に関する研究: 心拍変動を指標にチェーンストークス呼吸を合併する心不全例の検出について研究をすすめた。チェーンストークス呼吸例では周期的出現する発作に伴い very low frequency (0.001-0.04 Hz) 帯域に心拍変動がみられた。

5. 冠動脈狭窄音検出に関する研究：冠動脈狭窄における音響学的診断について研究をすすめた。左冠動脈近位部に50-75%狭窄が存在する場合、スペクトル解析法により狭窄音が検出された。狭窄が25%以下または90%以上の場合は狭窄音が生じないことより本法により軽度狭窄例の検出が可能であると考えられた。

6. 飛行機による東方移動時の時差が自律神経に及ぼす影響：日本より米国西海岸へ旅行した際（時差8時間）の自律神経機能の経時的変化についてRR変動解析法を用いて観察した。東方移動後、自律神経緊張の乱れがみられ回復に約1週間を要した。

7. 循環器科病診連携に関する研究：胸痛または虚血性心電図異常精査を目的に紹介のあった患者を対象に追跡調査を行い、冠動脈疾患と診断された症例の紹介時臨床所見の特徴として（1）胸痛および虚血性心電図異常がともにみられる例、（2）負荷心電図陽性例が考えられた。

II. 臨床微生物学に関する研究

1. 黄色ブドウ球菌性表皮剥脱素（ET）の標的物質の追求：ETはブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群の原因毒素であって、表皮の顆粒層や棘皮層を切断する活性を有するが具体的な標的物質が不明である。実験的に生後4日以内の新産仔マウスでは、表皮は良く剥脱活性するが生後10日以降の仔マウスでは表皮の剥脱が低下する。表皮剥脱を示す新産仔マウスの皮膚細胞で β -カテニンと γ -カテニンのm-RNAが認められたが、生後10日以降の仔マウスではそれらのm-RNAの産生は認められなかった。細胞活性の違いとETの標的物質産生とが関係するの、更に解析を行っている。

2. 遺伝子増幅法（PCR）にともなう増幅DNA産物を廃棄物処理する方法として、検査室内でSDボックスに封じ込める方法と、電解水の有効塩素によるDNAの塩素化処理により複製不活化にすることが可能である方法を見いだした。「新課題医療廃棄物処理システムの構築に関する検討」（平成12年度厚生科学研究・生活安全総合研究事業）。

3. 16SリボソームRNA配列による原因菌の検出の前処理技術の開発に関して、血液や土壌中のDNA polymeraseの阻害物質を取り除く工程を見出した。「化学物質等検出手法開発」（平成12年度通産省委託事業）。

4. ディスポーザブルの96穴マイクロプレート型酸素電極を用いた溶存酸素濃度測定装置にて、肺炎レンサ球菌の耐性菌（PRSP）、耐性インフルエン

ザ菌（BLNA）のMICを4時間で測定することを可能にした。

5. 疫学調査に用いる方法として、サルモネラ属内で伝達されるRK2プラスミドの複製開始点のIteronを用いて、その繰り返し配列を見出す簡便迅速なDNAフィンガープリンティング法を開発した。静岡県、兵庫県で検出された*Salmonella enteritidis*の疫学調査に用い、他の方法論と一致した成績が得られた。

6. ダイオキシン類を分解する好熱菌*Bacillus midousoji* ATCC55926 SH2Bを用いて、dioxin dioxygenaseとdihydroxybiphenyl dioxygenaseの遺伝子塩基配列に相同性のある領域をプラスミド上に見いだし、その塩基配列から各酵素が推定可能となった。（ダイオキシン微生物処理技術の研究、平成12年度、厚生科学研究・生活安全総合研究事業）。

7. ヘリコバクターピロリ78KDプロテイン（outer membrane protein19）に対するモノクローナル抗体を作成し胃ガン、胃潰瘍患者の血清中から高頻度でomp19抗原を検出できたことから、病態診断用の抗原としての有用性が認められた。

III. 臨床血液学に関する研究

再不貧血患者幹細胞上の接着因子発現にかんする検討

重症型再生不良性貧血を対象に免疫抑制療法前後で骨髓CD34陽性細胞上のCD49d, CD49e, SCF-R, Fas抗原など発現をtwo color flowcytometryにて検討した。寛解後にはCD49d（VLA-4）、CD49e（VLA-5）、Fas抗原の発現は有意に低下し、逆にSCF-Rは高値であった。このことは治療後に造血幹細胞と造血環境との接着性が緩み、造血環境で産生された造血抑制因子の影響を受けにくくなり、造血抑制（幹細胞のアポトーシス）が解除される可能性を示唆しているものと思われた。

IV. 病理形態学に関する研究

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

V. 臨床脳波医学に関する研究

1. 昨年に続きdiffuse α patternの脳波像の臨床的意義の再考をおこなっている。この結果は近く報告する予定である。本年度はてんかん発作に対するbenzodiazepine系薬物の有効性についての検討、お

よびてんかん性の精神症状に対する risperidone の有用性についての検討をおこない結果を報告した。さらに脳波学的に興味ある症例について報告をおこなった。

2. 青戸病院中央検査部における脳波判読業務(精神科ならびに小児科)に従事したほかに、精神神経科へ診療医員として出向し週3回外来を担当した。教育活動では、臨床検査医学教室の臨床講義を担当し「脳波検査にて三相波を認めた高アンモニア血症の成人男性例」を教材とし、また医学英語チュートリアルのチューターも担当した。

VI. 臨床血液および臨床薬理学に関する研究

1. 顆粒球コロニー刺激因子レノグラスチムの高用量皮下投与における、CD34 陽性細胞 (CD34+細胞) を指標とした末梢血幹細胞 (PBSC) 動員効果ならびに安全性を健常男子 18 例を対象に検討した。その結果、PBSC の指標となる CD34+細胞数は用量依存性に増加した。レノグラスチム投与前の CD34+細胞数と投与後の CD34+細胞最大動員数の間には有意な正の相関が認められた。各投与量において好中球の絶対数とクリアランスの間に有意な正の相関関係を見出し、レノグラスチムのクリアランスは用量依存性に増加する好中球数に影響をうけるものと示唆された。(投与後に ALP, LDH の増加、および血小板の減少が認められたが、いずれも薬剤を投与することなく回復し許容範囲内であった。)これらの検討によりレノグラスチムの連続投与で用量依存性に PBSC の動員効果が認められ、レノグラスチム投与前の CD34+細胞数から投与後の最大動員数の予測が可能であることが示唆された。

2. 喫煙後のニコチンの血中・唾液中の変動を調査し、唾液中のニコチン量は P450 のサブクラスである CYP2A6 活性の指標になるのではないかとの結論に達したので発表している。

VII. 臨床細胞生物学に関する研究

バイオ人工肝臓を用いた研究: 慈恵医大で樹立されたヒト肝癌細胞 (FLC) を、ラジアルフロー型バイオリクターで還流・3次元培養し、バイオ人工肝臓を構築した。このバイオ人工肝臓を利用して、① ヒト薬物代謝のシミュレーションモデルの開発、② 不死化肝類洞壁細胞との共培養による肝組織再構築、③ 肝性脳症の改善を目的とした人工肝臓の開発を行っている。FLC 細胞では、肝薬物代謝酵素 CYP のヒト分子種で最も大きい地位を占める CYP3A4 の誘導がわかり、リファンピシンでの誘導

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

肝臓におけるビタミン A 代謝に関する研究: 不死化伊東細胞を樹立し、レチノール・エステル化酵素である lecithin: retinol acyltransferase の発現様式に関して、単層培養と3次元培養で比較している。

「点検・評価」

本講座の研究は多岐の分野に亘っている。臨床生理学分野では ① ヒト糖尿病モデルラットを用いた運動療法と食事療法の検討、② 超長時間持続的有酸素負荷と心機能についての研究、③ 心臓疾患における病態解析の研究。臨床細菌学分野では ① 黄色ブドウ球菌性表皮剝脱素の標的物質の追求、② 増幅 DNA と医療廃棄物問題の検討、③ 遺伝子技術を用いた様々な機能解析の研究、④ 酸素電極を用いた肺炎レンサ球菌とインフルエンザ菌の短時間で薬剤感受性を測定システムの開発、⑤ サルモネラ菌の疫学調査として Iteron の有用性を検討、⑥ 好熱菌によるダイオキシン分解遺伝子解析から分解酵素の追求。臨床血液学分野では再生不良性貧血患者幹細胞上の接着因子発現に関する検討。病理形態学分野では肝硬変の解明が行われ、精神神経医学分野では脳波に関する研究。臨床免疫学分野では ① ヒト顆粒球コロニー形成刺激ホルモンの効果を経時適に検討、② P450 と唾液中のニコチン濃度に関する研究、③ *Helicobacter pylori* が持つ共通物質 78 KD の蛋白の検出が胃疾患の病態診断用抗原としての開発、細胞生物学研究では人工肝臓の開発など、多くの研究成果を得て発表が行なわれた。本講座の研究は純粹基礎研究であるニールス・ボアー型研究よりも、基礎研究から実用研究に発展するパスツール型研究や始めから実用化を目指すエジソン型研究に傾いている特徴を有している。各自の研究テーマにて、各省庁をはじめ会社などから研究費を得る努力を惜しまず研究活動を活発に行なっていることは評

価に値する。今後国立大学独立行政法人化の流れの中では、今までとは違う対応が求められると思われる。今までに得られた研究成果の中でシーズが現れて来ているので、プロジェクトを組んで効率的研究の推進を考える必要があると思っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akizuki S, Mizorogi F, Inoue T, Sudo K, Ohnishi A. Pharmacokinetics and adverse events following 5-day repeated administration of lenograstim, a recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 934-46.
- 2) Kojima J, Katoh H, Taniguchi T, Kawai H, Ohnishi A, Onodera K, Fukui H. Usefulness and safety of theophylline injection form (Theodrip) for the treatment of acute asthma. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22: 247-52.
- 3) Tommy KC, Murakami S, Kawai B, Nasu K, Kubota T, Ohnishi A. Genotype analysis of the CYP2C19 gene in HCVseropositive patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Life Sci* 2000; 67: 1719-24.
- 4) Saito M, Matsuura T, Kawada M, Masaki T, Sujino H, Hasumura S, Nagamori S. Co-culture of immortalized hepatic sinusoidal cells and functional liver cell lines for development of an artificial liver. *Cell of the Hepatic Sinusoid* 2001; in press.
- 5) Yamazaki T, Sakurai S, Matsuno N, Machida K, Kohno M. A simple and rapid method for purifying Staphylococcal exfoliative toxin A. *Microbiol Immunol* 2000; 44(12): 1067-70.
- 6) Mori H, Ando M, Sugi Y, Kimura M, Machida K. Determination of glucose in plasma using immobilized enzymes in a flow system. *Journal of Health Sci* 2000; 46(3): 219-22.
- 7) Miyachi H, Yano K, Ikebukuro K, Kono M, Hoshina S, Karube I. Application of chimeric RNA-DNA oligonucleotides to the detection of pathogenic microorganisms using surface plasmon resonance. *Analytica Chimica Acta* 2000; 407: 1-10.
- 8) Chiba M, Kono M, Hoshina S, Komatsu M, Kitagawa Y, Iizuka M, Watanabe S. Presence of bacterial 16S ribosomal RNA gene segments in human intestinal lymph follicles. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(8): 824-31.
- 9) Chiba M, Hoshina S, Kono M, Tobita M, Fukushima T, Iizuka M, Watanabe S. Staphylococcus aureus in inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 615-20.
- 10) Chiba M, Nakamura T, Hoshina S, Kitagawa Y. Optimal cases and sites to search for primary microbial agents in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1066-7.
- 11) Kai E, Ikebukuro K, Hoshina S, Watanabe H, Karube I. Detection of PCR products of Escherichia coli O157: H7 in human stool samples using surface plasmon resonance (SPR). *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 1271: 1-6.
- 12) Otsubo H, Kaito K, Shiba K. Flowcytometric analysis on neutrophil intracellular enzyme activity in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Jpn Soc Infect* 2000; 74(4): 73-81.
- 13) 立石 修. 心音スペクトル解析法による冠動脈狭窄音検出に関する基礎的検討. *Ther Res* 2000; 21: 1724-8.
- 14) 後藤 豊, 野木村健, 本田陽一, 陳 勁一, 立石 修. 冠動脈狭窄における音響学的診断についての検討. *慈恵医大誌* 2000; 115: 563-71.
- 15) 野木村健, 後藤 豊, 本田陽一, 陳 勁一, 立石 修. 逆流性弁膜雑音の冠動脈狭窄音解析への影響. *慈恵医大誌* 2001; 116: 15-24.
- 16) 本田陽一, 野木村健, 後藤 豊, 陳 勁一, 立石 修. 心不全例における夜間呼吸障害の臨床的意義. *慈恵医大誌* 2001; 116: 7-13.
- 17) 海渡 健. 形態カンファレンス, 症例を中心に, 治療過程における細胞形態の変化. *東京都臨床検査技師会誌* 2001; 29: 295-300.
- 18) 西村 浩, 笠原洋勇, 牛島定信, Yamamoto J. 脳死肝移植患者への精神的介入—UCLA Medical Centerでの経験から. *心身医* 2000; 40(5): 363-9.
- 19) 鈴木政登, 石山育朗(國學院栃木短大), 吉田隆(足立区総合スポーツセンター). 中高年齢者の姿勢保持能力, 筋力および反応時間におよぼす運動習慣の影響—転倒経験者の姿勢保持能およびライフスタイル—. *体育の科学* 2000; 29: 106-17.
- 20) 鈴木政登, 石山育朗(國學院栃木短大). 高齢者の身体機能と運動. *体育の科学* 2000; 29: 56-178.
- 21) 鈴木政登, 穂積典子, 木村真規(早大), 中家優幸, 清水桃子, 高尾 匡, 真柄直朗, 森 豊(東宇都宮病院), 町田勝彦. 腎の機能的・組織形態学的所見および糖・脂質代謝におよぼす運動と食事療法の比較—ヒト2型糖尿病モデル OLETF ラットを用いた研究—. *体力科学* 2000; 49(3): 403-18.
- 22) 大西明弘, 内野盛恵, 浅野茂隆. レノグラスタム(顆

- 粒球コロニー刺激因子)の健常人を対象とした末梢血肝細胞動員効果の検討. 臨血 2000; 41: 198-205.
- 23) 大西明弘, 村上重人, 越前宏俊. 健常人への治療量ジルチアゼム投与による *invivo* CYP3A 活性抑制と肝硬変病態における同酵素活性低下. 臨薬理 2000; 31: 265-6.
- 24) 有田二郎, 松島 宏, 衛藤義勝, 須江洋成, 森川建基. α 様律動と高振幅徐波活動の交代性パターンを呈した急性脳症の 1 例. 臨脳波 2000; 42: 809-14.
- 25) 田村忠司, 川口良人, 太田 真, 杉本健一, 東條克能, 細谷龍男. 心疾患合併透析患者の至適体重評価における心臓超音波ドプラ法の有用性. 日透析医学会誌 2000; 33: 1409-16.
- 26) 町田勝彦. 感受性検査の迅速化. 検と技 2001; 29(2): 137-41.
- 27) 保科定頼, 町田勝彦. *Helicobacter* の検出法の実際. 臨病理 2001; 49(2): 126-9.
- 28) 河野 緑, 保科定頼, 明石 敏, 町田勝彦. 当院で得られたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の溶血性と付着性の変化について. *Bacterial Adheren* 研究会講録 2000; 14: 30-4.
- 29) 高尾 匡, 河野 緑, 保科定頼. DNA 同時検出法による喀痰および咽頭拭い液からの呼吸器感染症主要病原菌の検出. 慈恵医大誌 2000; 115(2): 235-43.
- 30) 海渡 健, 大坪寛子, 柴 孝也. 長期透析合併症・偶発症の病態と治療 感染症 HTLV-1-(特集)慢性腎不全のすべて一. 腎と透析 2000; 49(増刊): 881-4.

II. 総 説

- 1) Ohnishi A. A review of clinical use of theophylline in acute asthma: factors influencing kinetic disposition and drug interaction. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22(4): 253-8.
- 2) 鈴木政登. 運動と CK (CPK). *体力科学* 2000; 49(1): 27-32.
- 3) 鈴木政登. 運動と腎機能. *日本体育大学体育研究所雑* 2000; 25: 1-10.
- 4) 鈴木政登. 夏のスポーツにおける水分補給と電解質. *JIM* 2000; 10(8): 648-51.
- 5) 松浦知和, 永森静志. 特集肝炎と肝星細胞ビタミン A 代謝との関わり. *肝・胆・膵* 2000; 40: 223-30.
- 6) 松浦知和, 斉藤勝也, 筋野甫, 蓮村 哲, 政木隆博, 永森静志. 特集: 人工肝臓研究—最近の進歩—肝癌細胞由来ヒト高機能肝細胞株の樹立. *外科* 2001; 63: 539-43.
- 7) 中山和彦, 須江洋成. 不安性障害. *臨精医* 2000; 29(増刊): 38-44.
- 8) 須江洋成. てんかんの分類. *脳波* 2000; 332: 16-25.
- 9) 立石 修, 藤代健太郎. 時差. *臨檢* 2001; 45: 636-

9.

III. 学会発表

- 1) Tateishi O. Autonomic nerve tone after an eastward transmeridian flight as indicated by heart rate variability. 9th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. Istanbul, Sept.
- 2) 三宮正之, 須江洋成, 笠原洋勇, 吉益忠則, 関 誠, 立石 修. 当院脳波室における 14 and 6 Hz 陽性棘波の臨床的特徴. 第 22 回成医会柏四部例会. 柏, 7 月.
- 3) 正田 暢, 原美砂子, 吉益忠則, 玄葉圭子, 榎本由美, 酒井満子, 池田勇一, 関 誠, 堂満憲一, 大山典明, 立石 修, 町田勝彦. 超音波断層法による頸動脈および膝窩動脈厚測定を用いた冠動脈病変予測の試み. 第 47 回日本臨床病理学会. 郡山, 11 月.
- 4) Tateishi O, Chin K, Goto Y, Nogimura K, Mochizuki S, Machida K. Diagnosis of moderate coronary stenosis by stenosis sounds. 2001 American College of Cardiology. Orland, Mar.
- 5) 正田 暢, 立石 修, 望月正武, 町田勝彦. Heart rate variability in congestive heart failure. 第 61 回日本循環器学会. 京都, 3 月.
- 6) 西村 浩, 吉村佳世子, 平川博之, 笠原洋勇, 牛島定信. 心臓移植術後児童への箱庭療法経験. 第 41 回日本心身医学会総会. 東京, 6 月.
- 7) 鈴木政登, 穂積典子, 清水桃子, 町田勝彦. 糖・脂質代謝におよぼす運動と食事療法の比較—ヒト 2 型糖尿病モデル OLETF ラットを用いた研究—. 第 55 回日本体力医学会大会. 富山, 9 月.
- 8) Suzuki M, Kondo T (TOA), Machida K. Effect of exercise intensity on urinary excretions of albumin and formed elements in healthy males. The Sixth Asian Conference of Clinical Pathology. Pusan, Oct.
- 9) 秋月摂子, 井上智雄, 細川幹夫, 原田弓枝, 大西明弘. ナトクローム P450 によるニコチンの代謝多型の検索. 第 47 回日本臨床病理学会総会. 福島, 11 月.
- 10) 松浦知和, 斉藤勝也, 筋野甫, 蓮村 哲, 川田雅昭, 政木隆博, 永森静志. 不死化培養伊東細胞の活性化を抑制する条件の検討—レチノイド代謝面から—. 第 36 回日本肝臓学会総会. 福岡, 6 月.
- 11) Matsuura T, Masaki T, Hasumura S, Shimada T, Nagamori S. Retinoic acid mediates down-regulation of albumin production in human hepatocellular carcinoma cell line FLC4. 2000 FASEB Summer Research Conferences, Retinoids, Colorado, June.
- 12) 平松明子, 堀口久孝, 細田孝子, 栗原悦子, 小林 清,

- 小池 優, 相曾正義, 海渡 健, 小林正之, 真柄直郎, 町田勝彦. 末梢血への有核赤血球出現症例の臨床的検討. 第 47 回日本臨床病理学会総会. 郡山, 11 月. [臨病理 2000; 48(補冊): 212]
- 13) 坂本和美, 槌谷恵美, 保科定頼, 河野 緑, 奥村千晶, 兼本園美, 相曾正義, 真柄直郎, 町田勝彦. 肺炎レンサ球菌の薬剤感受性測定と耐性化の現状. 第 47 回日本臨床病理学会総会. 郡山, 11 月. [臨病理 2000; 48(補冊): 260]
- 14) Nakayama K, Sue H, Takahashi T, Ushijima S. The effects of risperidone on epileptic mental disorders. 22nd CINP Congress. Brussels, July.
- 15) 太田 眞, 小原 誠, 河野照茂, 中島幸則, 中村 豊, 阿部美弥子, 渡辺雅之, 小笠原定雅, 小堀悦孝, 町田勝彦, 大畠 襄, 山田哲児, 安田義顕. 超長時間持久的有酸素負荷における心筋疲労. 第 55 回日本体力医学学会. 富山, 9 月. [体力科学 2000; 49: 888]
- 16) 太田 眞, 小川和彦, 永澤英孝, 鈴木恒夫, 相曾正義, 望月正武, 真柄直郎, 町田勝彦. 一特定機能病院における運動負荷試験検査の動向 Evaluation of Treadmill Exercise Testing in Jikei University. 第 117 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 17) 町田勝彦. 毒素性疾患の病態解析. 第 74 回日本感染症学会総会. 福岡, 4 月. [感染症誌 2000; 74(増刊): 57]
- 18) Hoshina S, Kono M, David HF, Bernard WI, Gohda H, Miyaji K, Furuichi T. Biodegradation Pathway of Dioxins by novel rapid growing thermophile. 20th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. Monterey, Aug.
- 19) Machida K. Epidemiological study of Methicillin resistant staphylococcus aureus. The Sixth Asian Conference of Clinical Pathology. Pusan, Oct.

IV. 著 書

- 1) 鈴木政登. 第 11 章腎臓の働き. 中野昭一編. スポーツ医学. 東京: 杏林書院, 2000. p. 206-221.
- 2) 村上重人, 大西明弘. 消化管疾患 2) 肝胆膵—36. 肝炎, 37. 肝硬変/肝癌, 38. 急性胆嚢炎/胆管炎/胆石症. 39. 膵炎. 40. 膵癌. 越前宏俊, 辻本豪三編. クリニカルファーマシーのための病態生理. 大阪: 医薬ジャーナル, 2000. p. 192-215.
- 3) 大西明弘. 16. 薬物治療—総論. 鳥海 純, 田中照二, 永山和男編. 病態と治療. 東京: 杏林書院, 2000. p. 254-61.
- 4) 秋月摂子. 臨床検査の基準値と異常値を示す疾患, 基準値と正常値, 検査における留意点. 鳥海 純, 田中

- 照二, 永山和男編. 病態と治療. 東京: 杏林書院, 2000. p. 262-85.
- 5) 須江洋成. てんかん—精神分裂病. 橋本隆男編. 疾患と病態生理. 東京: 廣川書店, 2001. p. 439-61.
- 6) 太田 眞, 田村忠司. 透析患者における心・血管合併症: 心不全・透析心. 浅野 泰編. 透析療法における心・血管合併症と対策. 東京: 日本メデイカルセンター, 2001. p. 89-104.
- 7) 保科定頼. 新課題医療廃棄物処理への取組み. 臨床病理レビュー特集第 112 号. 医療廃棄物の適正処理マニュアル. 臨床病理刊行会, 2000. p. 93-112.

V. その他

- 1) 古賀聖名子, 石野裕理, 西村 浩, 片桐紫織, 杉本信子, 葛生洋房, 高橋敏治. 青戸病院の精神科関連障害の動向—開設前との比較—. 青戸メデイカルジャーナル 2000; 1: 19-26.

臨床医学

内科学講座 消化器・肝臓内科

教授：戸田剛太郎	消化器病学
助教授：銭谷 幹男	消化器病学 (肝)
助教授：成宮 徳親	消化器病学
助教授(外)：藤瀬 清隆	消化器病学 (肝)
助教授(外)：山内 眞義	消化器病学 (肝)
助教授(派)：石原扶美武	消化器病学 (胆)
講師：伊坪真理子	消化器病学 (肝)
講師：相澤 良夫	消化器病学 (肝)
講師：西野 博一	消化器病学 (脾)
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：鳥居 明	消化器病学 (消化管)
講師：中島 尚登	消化器病学 (肝)
講師：山根 建樹	消化器病学 (消化管)
講師：松藤 民子	消化器病学 (肝)
講師：村上 重人	消化器病学 (肝)
講師：猫橋 敏文	消化器病学 (肝)
講師：古坂 明弘	消化器病学 (肝)

研究概要

I. 消化管に関する研究

透析患者における逆流性食道炎：持続的携行式腹膜透析患者における逆流性食道炎発現の主な原因として、下部食道括約筋圧を上回る透析液の腹腔内注入による腹腔内圧の上昇とそれに伴い生じる食道裂口ヘルニアが原因であることを明らかにした。

炎症性腸疾患の栄養療法：n-3系多価不飽和脂肪酸食品交換表による食事療法は低脂肪、低残渣食、あるいは在宅栄養療法をする必要がなく、食事のコンプライアンスを高め、緩解期の炎症性腸疾患患者の緩解維持に貢献することが示唆された。

炎症性腸疾患に関する免疫組織学的研究：免疫染色により潰瘍性大腸炎とクローン病患者とのMAdCAM-1発現の相違を検討したところ、MAdCAM-1は、潰瘍性大腸炎に比較し、クローン病の潰瘍底および全層性の炎症部に発現し、病態形成に関与していた。

II. 肝臓に関する研究

B型肝炎(HB)ワクチン接種ガイドライン：HBs

抗体価再測定と追加接種の適正な時期を決めるためのHBワクチン接種ガイドラインを作成した。尤度比が ∞ になる層の抗体価再測定省略による測定回数の最少化は、コンプライアンスの増加と経費削減を可能にする。

HBV変異とインターフェロン(IFN)感受性：B型慢性肝炎患者において、プレコア領域変異をもつHBVの比率がIFN療法の開始より2ヶ月以内に10~30%減少し、変異HBVはインターフェロン感受性が高い。

HCVワクチン研究：トランスジェニックマウスにおいてHCV構造タンパクをコードしたプラスミドDNAの投与が、HCVの免疫寛容を克服し、液性、細胞性免疫を誘導した。

劇症肝炎患者から分離されたHCVの全塩基配列の解析：劇症肝炎と診断された患者の血清よりRT-PCR法にてHCVのウイルスゲノムcDNAを分離し全長の塩基配列を決定した。分離されたHCV(JFH-1株)はgenotype 2aであったが、分子系統樹上でみると慢性C型肝炎患者から分離されたクローンからややはずれ、各領域における遺伝子的距離の検討の結果5'UTR・core・NS3・NS5Aの変異が最も強く、hypervariable regionのアミノ酸配列は劇症肝炎患者ではmonoclonalityが認められた。またJFH-1株は、ウイルス粒子を形成に関わるP21を慢性肝炎患者より分離されたクローンに比べより早く効率的に生成することを明らかにした。

自己免疫性肝炎患者血清中に認められる自己抗体：本邦自己免疫性肝炎(AIH)28症例のいてセレンシステイン(Sec)-tRNA抗体と結合する自己抗体を検索し、3種類(NM抗体、EW抗体、S4M抗体)を同定した。これまで調べた他の肝疾患には本抗体は見つかっておらず、AIHに特異的である可能性が高い。

自己免疫性肝炎モデルの作成：樹状細胞と高分化型肝癌細胞の融合細胞の移入により自己免疫性肝炎モデルを作製した。本モデルを用いて自己免疫性肝障害は単に免疫学的寛容破綻だけでなく、肝内免疫環境変化も重要であることを明らかにした。

疾患の免疫遺伝的背景：原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者においてCTLA-4遺伝子型ではG/G型、IFN- γ 遺伝子型ではA/T型が健常人に比べ有意に多かった。PBC発症の相対危険度はCTLA-4:

G/G型で2.34, IFN- γ : A/T型で2.95で, 両方を有する場合は5.23と相乗的な増加し, これらの症例はUDCA治療に抵抗性を示した。

アルコール性肝障害に関する研究: アルコール性肝障害における睾丸萎縮, 脳萎縮には, アルコール脱水素酵素やTNF β が関与していることを明らかにした。

アルコール性肝障害におけるcarbohydrate-deficient transferrin (CDT)出現機序: アセトアルデヒドの添加によりHepG2によるCDTの産増か, さらに糖鎖合成酵素であるphosphomannomutase活性が阻害されることを明らかにし, アセトアルデヒドの糖鎖合成機構阻害がCDTの産生機序にも関与していることを明らかにした。

肝線維化に関する研究: ラット肝線維化モデルから抽出した肝星細胞では, レチノイン酸レセプター(RAR)の発現が低下し, このため転写因子AP-1の活性が増加することにより, 線維化が亢進することを明らかにした。またクッパー細胞にもRARが発現し, クッパー細胞の活性化にこれらが関与している可能性を明らかにした。

胆管結紮(BDL)肝線維化動物モデルを用いて, バイカレイン投与は, BDLによっておこる α -平滑筋アクチンの高度な発現および周囲の結合組織の沈着を伴う細胆管の増殖を抑制した。また, 肝組織のハイドロキシプロリン含量の増加と, 血中のヒアルロン酸値の上昇を極めて有効に抑制した。

肝障害治療に関する研究: 肝硬変患者に対してアミノレバンENを就寝前に投与することによってこれまでの投与方法に比べ, 蛋白代謝が改善することを明らかにした。BCAA経口薬は肝硬変のQOLを改善し, 特に男性で非高齢の症例では, こむら返りに対しても極めて有効であることが示された。

肝細胞癌: 1980-1990年の間に肝生検を行ない, 長期間観察したC型慢性肝炎153例の肝発癌について検討し発癌に関わる因子を解析した。肝発癌率は観察期間が長期化するに従い増加し, 15年での累積発癌率は42%であった。発癌の危険度は肝生検で線維化が高度なこと, 高齢なこと, および常習飲酒家であることが独立した危険因子であったが, IFN治療は発癌を軽減する独立因子ではなかった。IFN治療が有効であった例では, 発癌率が明らかに減少したが, IFN治療無効例の発癌率はむしろ高く, IFN治療を行うことよりもIFN治療で有効性が得られることが発癌の危険を軽減する因子であることが示された。

バイオ人工肝臓の開発: 慈恵医大で樹立されたヒ

ト肝癌細胞(FLC)を, ラジアルフロー型バイオリアクターで還流・3次元培養し, バイオ人工肝臓を構築した。FLCと不死化伊東細胞・内皮細胞の共培養では, 肝組織に近い微細構造が再構築され, さらに内皮細胞には篩板状小孔が再出現した。

III. 脾臓に関する研究

ラットにおいて, アルコール投与が肝血流量に変化を認めないが, 脾血流量の著明な低下を認める事を明かにした。この結果は, 脾障害の一因としての脾微小循環障害の関与を示唆した。

脾臓に筋線維芽細胞が存在し, 脾のさまざまな病態においてその増殖が促進されることを明らかにした。

IV. 癌治療

腫瘍細胞と樹状細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法の基礎的, 臨床的研究: 消化管腫瘍を自然発症するAPC1309マウスに腫瘍細胞と樹状細胞の融合細胞を投与すると消化管腫瘍に対し予防, 治療効果が認められた。この抗腫瘍免疫の担い手は腫瘍細胞を特異的に認識する液性抗体(IgG1)であり, 細胞性免疫の関与はない。一方, 肝腫瘍を自然発症する加齢C3Hマウスに同様の方法で抗腫瘍免疫を誘導すると, 13ヶ月齢より見られる肝腫瘍の発生を抑制するが, そのeffector細胞はマクロファージであることが示された。さらに, BALB/cマウス由来の移植肝癌BNLを用いた検討では, 抗腫瘍免疫のeffector細胞はNK細胞であった。

臨床的研究: 樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞ワクチンの臨床治験を行った。腫瘍細胞は株細胞として樹立されたか, または初代培養の自己腫瘍細胞を放射線処理により不活化し樹状細胞との融合に使用した。数例の症例に37°C台の発熱が認められ, 一例に腫瘍からの慢性出血の増加が認められた。他に治療に関連した重篤な有害事象は認めなかった。胃癌, 乳癌症例において自覚症状の改善, 癌性腹水の減少, 腫瘍マーカーの低下, 一年以上にわたる長期不変(long NC)例が存在した。胃癌症例でdelayed type hypersensitivity様の皮膚反応が見られ, 類上皮肉腫症例では治療後末梢血単核球に強い抗腫瘍活性の誘導が認められた。しかし, 高度進行例や化学療法併用例などは無効例が少なくなく, 今後は適応症例の選別やサイトカインの併用などの検討を要すると考えられる。

「点検・評価」

消化器・肝臓内科として慈恵医大の4施設が統合されて最初の教育・研究年報である。他の領域でも同様であろうが、消化器・肝臓領域では悪性腫瘍の治療が最も大きなテーマである。従来の治療に熟達することも必要であるが、大学としては悪性腫瘍に対する先端的治療に取り組んでいく必要がある。当科では樹状細胞と癌細胞との融合細胞をワクチンとして用いた癌の免疫療法に関する基礎的研究を行うとともに、臨床例に対しても融合細胞を接種し、抗癌免疫の誘導を試みている。しかし、ワクチンの本来の目的は予防であり、これを用いた治療にはワクチン接種のみでは不十分であろう。現在、融合細胞を用いた悪性腫瘍の再発予防のみならず治療に関する研究を進めている。この研究成果は是非とも英文の形で国際的なジャーナルに投稿しなければならない。その他の消化器疾患についてもいくつか見るべきものがある。しかし、インパクトファクターの高いジャーナルに掲載された論文の中には本学以外で行われ、本学在任者が principal investigator となっていないのがみられる。学外共同研究も重要であるが、学外との共同研究では本学在任者が principal investigator となってくれないと寂しいように思う。単なる症例提供で研究材料の提供者で終わってほしくない。本学はこれから臨床研究に力を入れることになっている。原著の中でヒトを対象にした、あるいはヒト由来の検体を用いたものが約60%ある。また原著のうち臨床研究といえるものは約10%に過ぎない。臨床研究には多数の症例と統計学的処理の妥当性が保証されねばならず、なかなか難しいことがわかる。臨床研究におけるもう一つ重要な点はどこに着眼するかであり、日頃の臨床経験の積み重ねと文献の検索が重要である。4病院すべての症例が研究の対象となり、臨床研究の必要条件の一つ、多数の症例という点は満たされたことになる。しかし、臨床研究において新しい知見を得るためには今まで以上の研鑽が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nagamori S, Hasumura S, Matsuura T, Aizaki H, Kawada M. Developments in bioartificial liver research: concepts, performance, and applications. *J Gastroenterol* 2000; 35(7); 493-503.
- 2) Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S, Abe T, Kufe D (Dana-Farber Center Institute, Harvard Medical School), Ohno T. Anti tumor effect of immunization with fusions of dendritic and glioma cells in a mouse brain tumor model. *J Immunother* 2001; 24(2); 106-13.
- 3) Izumi N (Musashino Red-Cross Hosp), Kumada H, (Toranomom Hosp), Hashimoto N (Tokyo Teishin Hosp), Harada H (Tokyo Hosp), Iwamori M (Jichi Med Sch Omiya Medical Center), Zeniya M, Toda G. Rapid decrease of plasma HCV RNA in early phase of twice daily administration of 3 MU doses interferon- β in patients with genotype 1b hepatitis C infection—A multicenter randomized study. *Dig Dis Sci* 2001; 46(3); 516-23.
- 4) Yamauchi M, Kimura T¹⁾, Takeda K, Sakamoto K, Ohata M, Tabe T¹⁾, Nakano K¹⁾, Fujiwara S¹⁾, Takao Y¹⁾, Toda G (¹The Tokyo Medical Center of Alcohol Related Disabilities). Ethanol Patch Test: A simple method for identifying the effectiveness of Cyanamide in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(4 Suppl); 39S-42S.
- 5) Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, Zeniya M, Toda G. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Cancer* 2000; 89(1); 53-9.
- 6) Kuniyasu Y, Takahashi T^{1,2)}, Itoh M¹⁾, Shimizu J¹⁾, Toda G, Sakaguchi S^{1,2)} (¹Tokyo Metropolitan Inst Gerontology, ²Kyoto Univ). Naturally anergic and suppressive CD25+CD4+ T cells as a functionally and phenotypically distinct immunoregulatory T cell subpopulation. *Int Immunol* 2000; 12(8); 1145-55.
- 7) Zhu X¹⁾, Kanai Y¹⁾, Saito A, Kondo Y¹⁾, Hirohashi S¹⁾ (¹National Cancer Center Research Inst). Aberrant expression of β -catenin and mutation of exon 3 of the β -catenin gene in renal and urothelial carcinomas. *Pathol Int* 2000; 50; 945-52.
- 8) Murakami K, Matsuura T, Hasumura S, Nagamori S, Yamada Y, Saiki I. Involvement of insulin-like growth factor binding protein-3 in the retinoic acid receptor- α -mediated inhibition of hepatocellular carcinoma cell proliferation. *Cancer Lett* 2000; 151(1); 63-70.
- 9) Nishino H, Kohno M, Aizawa R, Tajima N. Pancreatic microcirculation on intravenous alcohol infusion? Compared with hepatic microcirculation. *Microcirc Annu* 2000; 16; 127-8.
- 10) Yamauchi M, Takamatsu M, Maezawa Y, Takagi M, Takahashi A, Satoh S, Toda G, Saito S. Association of restriction fragment-length polymorphisms in the tumor necrosis factor β gene

- with alcoholic brain atrophy. *Alcohol Clin Exp Res* 2001 : 25 ; 7S-10S.
- 11) Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K, Searashi Y, Uetake S, Hashimoto K, Toda G. Association of polymorphism in the alcohol dehydrogenase 2 gene with alcohol-induced testicular atrophy. *Alcohol Clin Exp Res* 2001 : 25 ; 16S-18S.
 - 12) Takagi Y, Sawada S, Niimura M, Yamauchi M, Amagi M. Coexistence of psoriasis and linear IgA bullous dermatosis following hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 2000 : 142 ; 513-6.
 - 13) Kim LK¹⁾, Matsufuji T, Matsufuji S, Carlson BA²⁾, Kim SS¹⁾, Hartfield DL²⁾, Lee BJ¹⁾ (¹Seoul National Univ, ²National Cancer Inst, NIH). Methylation of the ribosyl moiety at position 34 of selenocysteine tRNA[Ser]^{Sec} is governed by both primary and tertiary structure. *RNA* 2000 : 6(9) ; 1306-15.
 - 14) Chau TK, Murakami S, Kawai B, Nasu K¹⁾, Kubota T¹⁾, Ohnishi A. (¹SRL Inc.). Genotype analysis of the CYP2C19 gene in HCV seropositive patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Life Sci* 2000 : 67(14) ; 1719-24.
 - 15) Baumert TF¹⁾, Wellnitz S¹⁾, Aono S¹⁾, Satoi J, Herion D¹⁾, Gerlach JT¹⁾, Pape GR¹⁾, Lau JYN¹⁾, Hoofnagle JH¹⁾, Blum HE¹⁾, Liang TJ¹⁾ (¹Liver Disease Section, NIH). Antibodies against hepatitis C virus like particles and viral clearance in acute and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000 : 32 ; 610-7.
 - 16) Zang Z¹⁾, Torii N¹⁾, Furusaka A, Malayaman N¹⁾, Hu Z¹⁾, Liang TJ¹⁾ (¹Liver Disease Section, NIH). Structural and functional characterization of interaction between hepatitis B virus X protein and proteasome complex. *J Biol Chem* 2000 : 275 ; 15157-65.
 - 17) Ueno H¹⁾, Yamamoto R¹⁾, Tobe K¹⁾, Nakamoto T¹⁾, Sasaki K¹⁾, Mitani K¹⁾, Furusaka A, Tanaka T, Kadowaki T¹⁾, Hirai H¹⁾ (¹Tokyo Univ). Association of insulin receptor substrate proteins with Bcl-2 and their effects on its phosphorylation and antiapoptotic function. *Mol Biol Cell* 2000 : 11 ; 735-46.
 - 18) Kato T¹⁾, Furusaka A, Miyamoto M¹⁾, Date T¹⁾, Yasui K¹⁾, Hiramoto J, Nagayama K, Tanaka T, Wakita T¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Neurosciece). Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient. *J Med Virol* 2001 : 64 ; 334-9.
 - 19) Murata K¹⁾, Shiraki K¹⁾, Sugimoto K¹⁾, Takase K¹⁾, Furusaka A, Tameda Y¹⁾ (¹Mie Univ). Splenectomy enhances liver regeneration through tumor necrosis factor (TNF)-alpha following dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. *Hepatogastroenterol* 2001 : 48(40) ; 1022-7.
 - 20) Izumi M, Suda K (Juntendo University), Torii A, Inadama E. Pancreatic ductal myofibroblasts Proliferative patterns in various pathologic situations. *Virchows Arch* 2001 : 438 ; 442-50.
 - 21) Saito A, Shimoda T¹⁾, Nakanishi Y¹⁾ (¹National Cancer Center Hospital and Research Institute, Tokyo), Ochiai A (National Cancer Center Research Institute East, Chiba), Toda G. Histologic heterogeneity and mucin phenotypic expression in early gastric cancer. *Pathol Int* 2001 : 51 ; 165-71.
 - 22) Torii A. Evaluation of gastrointestinal motility using radiopaque markers in clinical practice. *Gastrointestinal Function* 2000 : 18 ; 37-47.
 - 23) Sagara N, Katoh M. (National Cancer Center Hospital and Research Institute). Mitomycin C resistance induced by TCF-3 overexpression in gastric cancer cell line MKN28 is associated with DT-diaphorase downregulation. *Cancer Res* 2000 : 60(21) ; 5959-62.
 - 24) Sasaki M, Yamauchi K, Tokushige K, Isono E, Komatsu T, Zeniya M, Toda G, Hayashi. N. Clinical significance of autoantibody to hepatocyte membrane antigen type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000 : 96 ; 846-51.
 - 25) Watanabe M, Chigusa M, Takahashi H, Nakamura J, Tanaka H, Ohno T. High level of CA19-9, CA50, and CEA-producible human cholangiocarcinoma cell line changes in the secretion ratios in vitro or in vivo. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2000 : 36 ; 104-9.
 - 26) Iino S¹⁾, Tango T²⁾, Matsushima T³⁾, Toda G, Miyake K⁴⁾, Hino K⁵⁾, Kumada H⁶⁾, Yasuda K⁷⁾, Kuroki T⁸⁾, Hirayama C⁹⁾, Suzuki H¹⁰⁾ (¹St. Marianna Univ, ²Inst Public Health, ³Hokkaido Univ, ⁴Teikyo Univ, ⁵National Defense Medical Coll, ⁶Toranomon Hosp, ⁷Kiyokawa Hosp, ⁸Osaka City Univ, ⁹Tottori Univ). Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2001 : 19 (1) ; 31-40.
 - 27) 長又博之, 鳥居 明, 和泉元喜, 穴見美佳, 山下伸子, 稲玉英輔, 戸田剛太郎. Mesalazine 粉末の投与に

より胃病変の改善をみたクローン病の1例. 日消病会誌 2000: 97(10); 1261-6.

- 28) 新津彰良, 西野博一, 河野通康, 会沢亮一, 戸田剛太郎, 柳澤 暁, 青木照明. 膵・胆管合流異常を伴う急性膵炎に合併した膵仮性嚢胞内出血の1例. 膵臓 2000: 15(5); 479-85.
- 29) 橋本健一, 高橋宏樹, 渡辺文時, 蓮村 哲, 相澤良夫, 戸田剛太郎, 山田哲久, 最上拓児. バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RTO) による胃腎シャント閉塞が奏効した非肝硬変性反復性シャント型肝性脳症の1例. 日消病会誌 2001: 98(1); 42-7.
- 30) 中村 眞, 石井和己, 白石弘美. 食事中脂肪酸を規定する因子の解明—炎症性腸疾患の食事療法の基礎的検討—. 栄養—評価と治療 2001: 18(1); 75-80.

II. 総 説

- 1) Toda G. Revised criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. Intern Med 2000: 39(12); 999-1000.
- 2) Zeniya M. Lessons from animal models of primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2000: 15(4); 342-3.
- 3) Zeniya M, Toda G. Case selection for interferon treatment of hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2000: 15; 17-22.
- 4) Zeniya M, Toda G. Autoimmune liver disease: current therapy. Int Med 2000: 39(4); 346-7.
- 5) 本間 定. 腫瘍細胞, 樹状細胞融合法による抗腫瘍免疫の誘導. 医のあゆみ 2000: 195(1); 33-7.
- 6) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎の診断基準・病型分類・新国際基準. 内科 2000: 85(6); 1164-70.
- 7) 高木一郎, 柴本由香, 戸田剛太郎. 原発性硬化性胆管炎. 日本臨牀 2000: 別冊 領域別症候群シリーズ No. 31; 226-9.
- 8) 鳥居 明, 根岸正史, 戸田剛太郎, 鈴木博昭. 内視鏡画像の伝送とネットワークの形成. 消内視鏡 2000: 12(10); 1429-33.
- 9) 銭谷幹男. 自己免疫性肝炎の診断. 総合臨牀 2000: 49; 717-26.
- 10) 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変に対する新たな治療戦略. 内科 2001: 87; 1173-6.

III. 学会発表

- 1) Saito M, Matsuura T, Masaki T (神奈川県立煤ヶ谷診療所), Nagamori S (杏林大学医学部薬理学). Co-culture of immortalized hepatic sinusoidal cells and functional liver cell lines for development of an artificial liver. International Symposium on Cells

of the Hepatic Sinusoid. Southampton, Sept.

- 2) 本間 定, 戸田剛太郎. (ワークショップ) 樹状細胞により誘導される消化器癌に対する抗腫瘍免疫. 第86回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 3) 玉城成雄, 榎本康之, 本間 定, 高橋宏樹, 入江正紀, 長田正久, 相沢良夫, 伊坪真理子, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 大野典也. 高分化型肝癌融合樹状細胞を用いた実験的自己免疫成肝炎モデルにおける肝細胞障害機序の解析. 第36回日本肝臓学会総会. 福岡, 6月.
- 4) 飯沼敏朗, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. APC 遺伝子異常による自然発癌消化管腫瘍に対する樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞による抗腫瘍免疫. 第59回日本癌学会総会. 横浜, 10月.
- 5) Nishino H, Sano H (Kyoto Prefectural Univ of Medicine), Kohno M, Aizawa R, Tajima N. Over-expression of PPAR- γ on caerulein induced acute pancreatitis in rat. 100th Meeting of American Gastroenterological Association (AGA). San Diego, May.
- 6) Itsubo M, Osada M, Komuro O, Shimada N, Koike K, Okuda J, Fukada H, Toda G. The difference in backgrounds between the patients with and those without intrahepatic recurrence after treatment to small hepatocellular carcinoma. IASL-APASL Joint Meeting 2000. Fukuoka, June.
- 7) Ohnishi A, Murakami S, Echizen H (Meiji Pharmaceutical Univ.). In vivo formation clearance of 6 beta-hydroxycortisol as a marker of hepatic CYP3A activity. 7th World conference on clinical pharmacology and therapeutics. Florence, July.
- 8) Uetake S, Yamauchi M, Moriyama Y, Araki T, Hashimoto K, Searashi Y, Takagi M, Takeda K, Takahashi A, Inoue T, Toda G. Past exposure to hepatitis B virus as a risk factor for secondary hepatocarcinogenesis after percutaneous ethanol injection therapy in patients with HCV-related hepatocellular carcinoma. IASL-APASL Joint Meeting 2000. Fukuoka, June.
- 9) Takamatsu M, Yamauchi M, Saito S¹⁾, Maeyama S¹⁾, Uchikoshi T¹⁾, Toda G (St Marianna Univ). Association of a tumor necrosis factor β gene polymorphism with susceptibility to alcoholic hepatitis. IASL-APASL Joint Meeting 2000. Fukuoka, June.
- 10) Takeda K, Yamauchi M, Sakamoto K, Kawashima O, Nakajima H, Toda G. A close association between testicular atrophy, muscle atrophy, and the increase in protein catabolism after chronic ethanol administration. 10th Congress of Interna-

tional Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA). Yokohama, July.

- 11) Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, Zeniya M, Toda G. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. IASL-APASL Joint Meeting 2000. Fukuoka, June.
- 12) Fujise K, Suzuki K, Kasuga Y, Naito Y, Ohkubo I, Niiya M, Kobayashi M. Precore mutation of hepatitis B virus and response to interferon in patients with chronic hepatitis B. The Biennial Meeting of the International Association for the Study of the Liver. Fukuoka, June.
- 13) 石川智久, 穂苅厚史, 奥秋 靖, 唐沢達信, 河辺朋信, 銭谷幹男, 鈴木憲治, 藤瀬清隆, 戸田剛太郎. (パラレルシンポジウム)Nd-YAG レーザーによる肝細胞癌の局所蒸散治療の可能性. 第36回日本肝臓学会総会. 福岡, 6月.
- 14) 有廣誠二, 大谷明夫¹⁾, 八田卓久¹⁾, 樋渡信夫¹⁾, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 名倉 宏¹⁾ (¹東北大学). 炎症性腸疾患における Mucosal Addression Cell Adhesion Molecule-1 (MAdCAM-1) の発現. 第37回日本消化器免疫学会総会. 東京, 8月.
- 15) 高橋 暁, 山内真義. (ワークショップ) Prognostic Index より分類した C 型肝炎の長期予後の予測について. 第86回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 16) Takagi M, Yamauchi M, Araki T, Hashimoto K, Inoue T, Ohata M, Toda G, Takada K, Hirakawa T, Ohkawa K. Purification and electrophoretical features of serum multiubiquitin-protein conjugates from patients with alcoholic liver disease. 10th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA). Yokohama, July.
- 17) 榎本康之, 戸田剛太郎. (パネルディスカッション) 自己免疫性肝炎の発症機序—樹状細胞と高分化型肝炎細胞の融合細胞を用いた自己免疫性肝障害モデルによる検討. 第86回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 18) 小池和彦, 戸田剛太郎. (ワークショップ) プレドニンが有用だった原発性胆汁性肝硬変3症例の検討. 第86回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 19) Takahashi H, Osada M, Atarashi T, Karasawa T, Ishikawa T, Okuaki Y, Kawabe T, Watanabe F, Aizawa Y, Zeniya M, Toda G. Inverted alternation of Th1 and Th2 cytokines in autoimmune hepatitis during prednisolon treatment. IASL-APASL Joint Meeting 2000. Fukuoka, June.
- 20) Furusaka A, Kato T¹⁾, Yasui K¹⁾, Date T¹⁾, Hiramoto J, Nagayama K, Tanaka T, Wakita T¹⁾

(¹Tokyo Metropolitan Inst Neuroscience). Sequence analysis of hepatitis C virus Isolated from a fulminant hepatitis patient. 7th International Meeting on Hepatitis and Related Viruses. Gold Coast, Dec.

IV. 著 書

- 1) Homma S, Iinuma T, Toda G, Ohno T, Kufe D (Dana-Farber Center Institute, Harvard Medical School). Antitumor activity against gastrointestinal and hepatocellular carcinoma by immunization with fusions of dendritic and carcinoma cells in mice. In: Asakura H, Aoyagi Y, Nakazawa S, editors. Trends in Gastroenterology and Hepatology: Millennium 2000. Tokyo: Springer-Verlag Tokyo, 2001. p. 175-9.
- 2) Hirohara J¹⁾, Nakano T¹⁾, Inoue K¹⁾, Arita S¹⁾, Higuchi K²⁾, Shiratori Y³⁾, Omata M³⁾, Zeniya M, Toda G (¹Kansai Medical Univ, ²Toyama Med Pharm Univ, ³Univ Tokyo). Epidemiology and prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. In: Nishioka M, Watanabe S, Arima K, editors. Autoimmne Liver Disease? Its Recent Advances. Proceedings of the International Symposium of Digestive Diseases Week held in Hiroshima on 29-30 October 1999. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 2000. p. 87-97.
- 3) Takahashi H, Aizawa Y, Zeniya M, Toda G. NKT cells and autoimmune liver diseases. In: Nishioka M, Watanabe S, Arima K, editors. Autoimmne Liver Disease? Its Recent Advances. Proceedings of the International Symposium of Digestive Diseases Week held in Hiroshima on 29-30 October 1999. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 2000. p. 63-72.
- 4) 渡辺文時, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎の治療と予後. 沖田 極, 神代正道, 小林健一, 二川俊二編, 辻井正編集顧問. 肝・胆・膵フロンティア 10: 自己免疫性肝疾患 病態・治療・予後. 東京: 診断と治療社, 2000. p. 39-46.
- 5) 村上重人, 戸田剛太郎. 肝硬変の病態と治療(合併症を含む). 戸田剛太郎, 税所宏光, 寺野 彰, 幕内雅敏編. Annual Review 消化器 2001. 東京: 中外医学社, 2001. p. 262-8.

V. その他

- 1) 戸田剛太郎. 序: 「難治性の肝疾患に関する研究」にあたって. 総括研究報告: 難治性の肝疾患に関する研究. 厚生省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関

- する研究」班 平成 11 年度 研究報告書, 2000 : 1-2.
- 2) 戸田剛太郎, 分担研究報告: 自己免疫性肝炎分科会報告. 厚生省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班 平成 11 年度 研究報告書, 2000 : 5.
- 3) 戸田剛太郎, 自己免疫性肝炎に関する研究分科会総括報告書, 厚生省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班 平成 11 年度 研究報告書, 2000 : 11-12.
- 4) 戸田剛太郎, 鳥居 明, 有泉雅博, 根岸道子, 生方博子. ヘリコバクター・ピロリ除菌療法後の胃十二指腸病変における喫煙の影響. 平成 11 年度 喫煙科学研究財団研究年報, 2000 : 529-34.
- 5) 松藤民子. 自己免疫性肝炎患者血清中に認められる抗セレノシステイン tRNA 抗体の産生機序. 平成 11-12 年度科学研究費補助金研究成果報告書 基盤研究 (C) (2) 課題番号 11670537. 2000 p. 1-37.

神 経 内 科

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

研究概要

平成 12 年 4 月より内科は 1 講座として統合され、当科は内科学講座神経内科となった。内容的には、前年度を踏襲し、内科診療科としての体制を整えるべく、さらに診療、教育活動の充実に努めた。

教育面では、卒前の臨床実習、卒後の初期・後期研修とも当科がひとつのユニットとして活動することができ、内容的に前年度よりも充実したものになった。特筆すべき事柄として、9 月に英国セント・トーマス病院 (King's College) の留学生を迎えたことがある。同学年の当大学医学生と比べ、その教育レベルは高く、わずか 1 ヶ月の滞在であったが、互いに大変良い刺激となった。

診療面では、平成 8 年の診療科開設以来、一貫して個々の臨床症例を深く検討することに重点を置いてきた。こうした過程で浮き出た問題点こそが臨床的研究の大きな足がかりになると思われるからである。

平成 12 年度には、新規に開設された中央棟 15H 病棟を中心に 324 名の入院があり、最も多かった疾病は脳血管障害患者で約 4 割を占めた。これらの症例の精神・神経症候、病態生理や機能解剖、あるいは他の神経内科的疾患の病態や治療をテーマとして毎週症例検討会を開催し、貴重な症例を年 4 回の日本神経学会関東地方会および各種研究会に報告した。こうした症例の蓄積は、将来、当科の診断・治療成績として集計されるとともに、臨床研究における貴重な基礎データになると思われる。

研究面では、前年度に続き、当科に集積しつつある症例を対象に臨床的研究を行い、その病態を解明する上で新しい知見を得た。ひとつは、相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位で、高次大脳機能、とくに視覚性認知機能を神経生理学的に評価することを目的に、痴呆性疾患や幻視を伴うパーキンソン病患者において本電位を記録し、未知の顔や自己の顔の識別能力を検討した。また、アクチグラフィを用いて、パーキンソン病および本態性振戦患者の運動量を定量的に評価し、臨床像との関連を検討した。さ

らに、熱流を用いた皮膚温度感覚検査法を開発し、他の末梢神経障害の指標や生検神経組織の所見との関係を検討した。

「点検・評価」

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

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watabe K¹⁾, Ohashi T, Sakamoto T, Kawazoe Y¹⁾, Takeshima T²⁾, Oyanagi K¹⁾, Inoue K, Eto Y, Kim SU³⁾ (1)都神経研, 2)鳥取大, 3)Univ British Colombia). Rescue of lesioned adult rat spinal motoneurons by adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci Res* 2000; 60(4): 511-9.
- 2) Sakamoto, T Watabe K¹⁾, Ohashi T, Kawazoe Y¹⁾, Oyanagi K¹⁾ (1)Tokyo Metropolitan Inst Neuroscience), Inoue K, Eto Y. Adenoviral vector-mediated GDNF gene transfer prevents death of adult facial motoneuron. *Neuroreport* 2000; 22: 1857-60.
- 3) Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J, Minamitani M, Onouchi K. Bax-induced apoptosis not demonstrated in the congenital toxoplasmosis in mice. *Brain Dev* 2001; 23: 50-3.
- 4) 伊藤保彦, 中林治夫, 井口保之, 鈴木正彦, 小林正之, 中島 孝(国療摩潟病院神経内科). Spinocerebellar ataxia type 6 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* 2000; 115(1): 83-91.

II. 総説

- 1) 岡 尚省. Sequence 法による圧受容器反射機能の評価. *自律神経* 2000; 37: 639-41.
- 2) 持尾聰一郎. 脊髄小脳変性症, 本態性振戦. *総合臨* 2000; 49: 1617-22.
- 3) 持尾聰一郎. 糖尿病における自律神経障害—排尿障害以外の自律神経障害. *排尿障害* 2000; 8: 183-8.
- 4) 松井和隆・井上聖啓. 末梢神経障害. *医と薬学* 2000; 44(4): 634-41.
- 5) 河野 優, 井上聖啓. 下顎の偏位, 変形とその原因. *Clin Neurosci* 2000; 18(5): 529.

III. 学会発表

- 1) 井口保之, 伊藤保彦, 鈴木正彦, 佐藤浩則, 小林正之. 虚血性脳血管障害者の眼底所見と頸動脈血管病変の関連性(頸部血管超音波を用いて). 第25回日本脳卒中学会総会. 東京, 4月.
- 2) 田村洋平, 井上聖啓. (シンポジウム1 痒みの神経生理) ヒトにおける痒みと求心性C線維との関係. 第30回日本臨床神経生理学学会. 京都, 12月. [臨神生 2001; 29(2): 84-5]
- 3) Sakamoto T, Watabe K¹⁾, Ohashi T, Kawazoe Y¹⁾, Takeshima T²⁾, Oyanagi K¹⁾, Inoue K, Eto Y, Kim SU³⁾ (1)都神経研, 2)鳥取大, 3)Univ British Colombia). Adenoviral GDNF gene transfer prevents death of adult facial and spinal motoneurons. Society for Neuroscience 30th Annual Meeting. New Orleans, Nov.
- 4) 坂本 剛, 渡部和彦¹⁾, 大橋十也, 小柳清光¹⁾ (1)都神経研), 井上聖啓, 衛藤藤勝. 成体ラット顔面神経核運動ニューロン損傷に対するGDNF組換えアデノウイルス・ベクターの治療効果. 第41回日本神経学会総会. 松本, 5月. [臨神経 2000; 40(12): 1441]
- 5) 長谷川 節¹⁾, 花房辰哉¹⁾ (1)国立東宇都宮病院神経内科), 井上聖啓. アルツハイマー型痴呆患者の幻覚, 妄想に対するアニラセタムの有効性の検討. 第18回日本神経治療学会総会. 札幌, 6月.
- 6) 佐藤浩則, 岡尚省, 井上聖啓. 肺動静脈瘻を有する脳塞栓症患者4例の臨床的背景. 第41回日本神経学会総会. 松本, 5月.
- 7) 岡 尚省, 持尾聰一郎, 井上聖啓. 未治療 Parkinson 病患者の圧受容器反射機能に関する検討. 第41回日本神経学会総会. 松本, 5月.
- 8) 吉岡雅之, 重藤寛史, 大矢 寧, 小川雅文, 川井 充 (国立精神・神経センター武蔵病院神経内科). パーキンソン病患者の訴えるしびれや痛み. 第41回日本神経学会総会. 松本, 5月.
- 9) 谷口 洋, 國本雅也(横浜労災), 井上聖啓. Tolosa-Hunt 症候群の診断とステロイドの有効性. 第38回日本眼科学会総会. 東京, 11月.
- 10) 森田昌代, 本田英比古, 杉本健一, 田村忠司, 豊原敬三, 細谷龍男. 非弁膜症性心房細動における血液レオロジー因子の検討. 第97回日本内科学会総会. 京都, 4月. [日内会誌 2000; 89(臨増): 161]
- 11) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 栗田 正, 片山 晃, 井上聖啓, 田嶋尚子. Actigraphy による頭部振戦に関する検討. 第97回日本内科学会講演会. 京都, 4月.
- 12) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 栗田 正, 片山 晃, 井上聖啓. 本態性振戦患者の治療に関する研究. 第41回日本神経学会総会. 松本, 5月.
- 13) 伊藤保彦, 井口保之, 鈴木正彦, 佐藤浩則. 傍腫瘍

- 性小脳変性症（抗 Yo 抗体陽性）における ^{123}I -IMP SPECT の経時的変化についての検討。第 41 回日本神経学会総会。松本，5 月。
- 14) Kurita A, Mochio S, Kurita M, Inoue K. Visual hallucinations and altered visual P300 event-related potential latencies in Parkinson's disease (PD) with and without dementia. 3rd International Congress of Neuropsychiatry. Kyoto, Apr.
- 15) 栗田 正, 持尾聰一郎, 井上聖啓. 視覚性事象関連電位による痴呆性高齢者の相貌認知機能の検討。第 41 回日本神経学会総会。松本，5 月。
- 16) 松井和隆, 谷口 洋, 井上聖啓. 原発性胆汁性肝硬変を合併した多発筋炎患者での著明な傍脊柱筋萎縮。第 41 回日本神経学会。松本，5 月。
- 17) Suzuki M, Desmond TJ¹⁾, Albin RL¹⁾, Frey KA¹⁾ (¹Univ Michigan) Transmitter receptor and vesicular transporter changes in Huntington's disease. Society for Neuroscience 30th Annual Meeting. New Orleans, Nov. [S.F.N. 2000 ; 26 : 1296]
- 18) 小野内健司, 武田克彦 (日赤医療センター神経内科), 飛松治基 (都立府中病院リハビリ科), 花籠良一 (南昌病院), 井上聖啓. 4 文字の仮名単語の認知には 1.2 文字目が重要である。第 41 回日本神経学会。松本，5 月。
- 2000 ; 53 (6) : 524-7.
- 2) 吉岡雅之, 重藤寛史¹⁾, 大矢 寧¹⁾, 小川雅文¹⁾ (¹国立精神神経センター), 川井 充. 両側小脳の血流低下をみとめた若年性パーキンソニズムの 1 例。臨神経 2000 ; 40 (10) : 1008-11.

IV. 著 書

- 1) 持尾聰一郎. 心電図 R-R 間隔変動: CV を中心に。日本自律神経学会。自律神経障害機能検査。第 3 版。東京: 文光堂, 2000. p. 136-9.
- 2) 岡 尚省. 脳血管障害。池田義雄, 景山 茂, 熊坂一成, 竹内登美子, 中川輝昭. 薬の作用・副作用と看護へのいかしかた。第 3 版。東京: 医歯薬出版, 2000. p. 306-30.
- 3) 岡 尚省. 脊髄小脳変性症, ポリニューロパチー, Shy-Drager 症候群, 進行性筋ジストロフィー症, 重症筋無力症, 脳血管障害。橋本信也. 最新内科疾患事典。東京: 照林社, 2000. p. 225-39.
- 4) 持尾聰一郎. 神経疾患。橋本信也. 最新内科疾患事典。東京: 照林社, 2000. p. 207-40.
- 5) 長谷川 節 (国立東宇都宮病院神経内科). IX 精神・神経系・筋疾患 1. 脳梗塞 2. 脳出血 3. くも膜下出血 4. 脳腫瘍 5. アルツハイマー型痴呆 6. パーキンソン病, パーキンソン症候群 7. 多発性硬化症 8. 筋ジストロフィー 9. 重症筋無力症。橋本隆男 (共立薬科大学) 編. 薬学生のための疾患と病態生理。東京: 廣川書店, 2001. p. 395-435.

V. その他

- 1) 阪口真之, 井口保之, 伊藤保彦, 佐藤浩則, 原田潤太. 腸腰筋血腫による股関節可動域制限。神経内科

腎臓・高血圧内科

教授：細谷 龍男	尿酸代謝，腎臓病学
教授：北島 武之	腎臓病学
教授：柴 孝也	感染症，化学療法 (医療保険指導室に出自)
助教授：木村 靖夫	腎臓病学
講師：川村 哲也	腎臓病学
講師：大野 岩男	腎臓病学，臨床免疫学
講師：徳留 悟朗	高血圧，腎臓病学
講師：渡辺 修一	腎臓病学
講師：市田 公美	尿酸代謝
講師：久保 仁	腎臓病学
講師：宇都宮保典	腎臓病学
講師：中山 昌明	腎臓病学

研究概要

I. 腎臓病学に関する研究

1) 進行性 IgA 腎症に対する治療

従来ステロイド単独では予後を改善し得ないと考えられていた IgA 腎症予後不良例に対し，ステロイド，抗凝固薬，ACE 阻害薬による多剤併用療法の効果を検討した。その結果，残存糸球体に活動性炎症性病変が認められる症例には，ステロイド，抗凝固薬，ACE 阻害薬の多剤併用療法が腎機能を保持する上で有効であることが示された。

2) 巣状糸球体硬化症 (FGS) ネフローゼ症候群における難治性予測因子

ネフローゼ症候群を呈する FGS において治療抵抗性を早期に予測しうる因子について検討した。その結果，潜行性に発症する例，尿蛋白選択性が低い例，肥大糸球体を有する例，腎障害の著しい例は治療抵抗性に移行する可能性が示された。

3) 糸球体腎炎への遺伝子治療の応用

これまで，造血幹細胞を自己複製・分化能を維持したままレトロウイルスを用いて遺伝子を導入し，これを移植することにより骨髄を改変し遺伝子担体細胞を持続的に供給するシステムの開発に成功した。このシステムを抗糸球体基底膜抗体誘発腎炎モデルへの抗炎症性サイトカインの導入に応用した。その結果，抗糸球体基底膜抗体誘発腎炎の進行が約4ヶ月にわたって抑止された。現在ヒト臍帯血が本システムにおける造血幹細胞の source として用いることが可能かについて検討している。

4) 炎症局所遺伝子導入法による腎間質障害の治療

腎間質障害は糸球体障害より以上に腎障害の進展に重要と考えられている。そこで骨髄由来担体細胞 (vehicle cell) を用い間質炎症部位特異的に目的遺伝子を導入し，腎間質障害の治療が可能かについて検討した。片側尿管結紮 (UUO) マウスでは IL-1 の発現とともに尿細管細胞での ICAM-1 発現と間質へのマクロファージ浸潤を認めた。そこで IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) 遺伝子を導入した vehicle cell を UUO マウスに投与した結果，尿細管細胞 ICAM-1 の減弱，間質へのマクロファージ浸潤および間質の線維化が抑制された。

5) カルシウム・骨代謝

透析患者の低回転骨病変の病態に破骨細胞抑制因子の蓄積や，PTH の測定上の技術的問題が関連していることを明らかにした。骨回転はビタミン D 受容体，Ca 感受性受容体の遺伝子多型の影響を受けることを明らかにした。また，これらの病態において重要な役割を有する 1α 水酸化酵素の細胞内伝達機構を解明した。治療面では，高回転骨病変に対してエタノールを直接副甲状腺組織に注入する PEIT 療法を確立した。また低回転骨病変にはビタミン K 製剤が一定の効果を示すことを明らかにした。

6) 血液浄化療法

血液透析患者の心血管合併症，炎症，低栄養の病態に，一酸化窒素 (NO) の相対的欠乏が関連しており，これには NO 合成酵素の補酵素である BH₄ の欠乏が重要な役割を演じていることを示した。エンドトキシン吸着療法は，エンドトキシンの腎臓に対する直接的作用を抑制することにより，急性尿細管壊死症例を早期に利尿期に導入できることを明らかにした。

腹膜透析 (CAPD) の重篤な合併症である被嚢性硬化性腹膜炎 (EPS) において，full-brown EPS の前段階として腹水貯留を主症状とする pre-EPS 状態があることを臨床的観察を基に報告した。さらに，EPS の予防手段として，CAPD 離脱後に腹腔洗浄を行うことの有用性を示した。腹膜機能障害の指標として排液中のヒアルロン酸・CA-125 と共に Interleukin-6 値の変動が臨床的に有用である事を示した。CAPD での適切な透析量についての検討が行われ，実際の臨床データが初めて示された。

7) 腎生理

閉塞性腎障害モデルでの遠位尿細管の塩類水調節チャンネル発現を検討し，その病態機序を明らかにした。常染色体優性多発性嚢胞腎 (APKD) の原因遺

伝子である PKD1, 2 の遺伝子産物である polycystin1, 2 の生理機能として、陽イオンチャンネルとして機能し、polycystin1 が尿細管形成に関与している事を明らかにした。さらに、APKD では cyclic AMP が嚢胞形成に重要な役割を果たしている事を報告した。

II. 脈管病態生理に関する研究

1) cerivastatin の血管内皮機能に対する効果

健康成人を対象に cerivastatin を投与し、その投与前後で、内皮依存性血管拡張能として反応性充血を用いて計測された上腕動脈 flow-mediated dilatation を、内皮非依存性血管拡張能としてニトログリセリン投与前後の上腕動脈における血管内径の変化を指標に cerivastatin の血管内皮機能に与える影響を検討した。その結果、cerivastatin は血管内皮機能を改善し、その作用には endothelin-1 が関与している可能性が示唆された。

2) 心筋細胞肥大に対する cardiac ankyrin repeat protein (CARP) の保護効果

心筋肥大における CARP の役割を明らかにするために、ラット心筋培養細胞を用いて検討した。その結果、心筋細胞肥大には ANP, BNP が重要であり、CARP はこれらの発現を抑制することによって心筋細胞肥大に対する保護作用を示すと考えられた。

3) 腎機能不全高血圧患者に対する carvedilol の効果

carvedilol は腎機能不全をもつ高血圧患者において、腎保護作用を有していることが示唆された。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

1) IgA 腎症における高尿酸血症の意義

748 例の IgA 腎症患者において高尿酸血症と腎機能予後の関連を検討した結果、高尿酸血症は IgA 腎症における腎機能長期予後の危険因子であることを明らかとした。

2) 2 型キサンチン尿症における遺伝子解析

xanthine dehydrogenase と aldehyde oxidase を欠損している疾患である 2 型キサンチン尿症の責任遺伝子は、両酵素共通の補酵素である molybdenum cofactor sulfurase 遺伝子であることを明らかにした。

3) ダウン症候群における尿酸代謝の検討

高尿酸血症はダウン症候群にしばしば認められる合併症である。ダウン症候群における尿酸代謝を検討し、ダウン症候群にみられる高尿酸血症は尿酸の

排泄低下と腎機能低下の両者に由来していることが明らかとなった。

4) ロサルタンの尿酸動態に及ぼす影響

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるロサルタンはその尿酸排泄促進作用により血清尿酸の低下作用を示すことが明らかとなった。

IV. 臨床細菌学に関する研究

1) ニューキノロン薬の体内動態

ニューキノロン薬 gatifloxacin の体内動態に及ぼす水酸化アルミニウム、鉄剤の影響を健康成人において検討した。その結果、gatifloxacin の胃腸管吸収は水酸化アルミニウム、鉄剤の併用により低下することから、これらを含む薬剤との同時併用は避ける必要があることが明らかとなった。

2) 血液透析患者におけるバンコマイシンの体内動態

血液透析患者においてバンコマイシンの血中濃度を測定し、ダイアライザーとの関連性を検討した。その結果、ハイパフォーマンスメンブレンを用いた血液透析では、バンコマイシン除去率が高いことから、除去量に応じた補充が必要であることが明らかとなった。

3) 透析患者におけるムピロシン軟膏の効果

鼻腔内 MRSA 陽性透析患者を対象にムピロシン軟膏の有効性を検討した。その結果、ムピロシン軟膏は鼻腔内 MRSA 陽性透析患者の除菌において、MRSA 除菌率は 100% で副作用も認めなかった。

「点検評価」

I. 腎臓病学に関する研究

1) 腎炎研究に関して

・臨床および基礎研究の成果は国内・海外の数多くの学会で報告し、さらに学術誌にも掲載されている。今後、これらの研究成果を基に糸球体疾患の新たな診療・治療体系の確立とその効果を検証する臨床研究が必要と考えられる。

2) 腎不全、腎生理に関して

・二次性副甲状腺機能亢進症の治療体系を確立するために、カルシウム代謝関連遺伝子の解析、特に SNPS の検討を行う必要がある。

・EPS の予防のためには、腹膜中皮細胞の温存、再生が重要であるので、腹膜中皮細胞の再生機序を明らかにし、その再生を促進する治療法を検討する。また、EPS 発症例のリスクファクターを遺伝子レベルで解析を行うことも必要となる。

・腎不全進行因子に遠位尿細管膜蛋白異常が関与し

ているかを明らかにし、新たなリスクファクターを同定する。

II. 脈管病態生理に関する研究

・CARPが他の心筋肥大因子に対して拮抗的に働き、心肥大発症を抑制する可能性を明らかにした。さらにリコンビナントCARPを作成し、心筋肥大モデルに投与することにより肥大抑制効果が発揮出来るかを検討する。

・中等度の腎機能障害患者に降圧とは別の作用により、 β 遮断薬には腎機能保持作用があることを証明した。そのメカニズムについては不明で、今後実験モデルでの検討を行う必要があると思われる。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

・これまで臨床的研究・基礎的研究を平行して行ってきたが、今後ともこれを押し進める予定である。まだ論文となっていない研究を論文にすることと同時に、現在進行している尿酸代謝と脂質代謝（内臓脂肪面積を中心に）との関連の研究、尿酸を運ぶ有機陰イオントランスポーターであるhOAT4関連の研究などを完結していく予定である。

IV. 臨床細菌学に関する研究

・抗菌薬の体内動態に関する研究は、副作用を少なくかつ確実な臨床効果を得るために重要な課題である。ニューキノロン薬と金属イオンとの相互作用についてはすでに国内外の学会、医学雑誌に発表している。

・ハイパフォーマンスメンブレンによる除去とそれを考慮した抗菌薬の投与法を検討した報告は少なく、種類を広げて研究する必要がある。

・ムピロシン軟膏塗布により高率にMRSA鼻腔除菌が得られるが、本剤使用量増加による耐性化が問題となってきており、MRSAの本剤に対する薬剤感受性の監視が必要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamagishi H, Yokoo T, Imasawa T, Mitarai T, Kawamura T, Utsunomiya Y. Genetically modified bone marrow-derived vehicle cells site specifically deliver an anti-inflammatory cytokine to inflamed interstitium of obstructive nephropathy. *J Immunol* 2001; 166: 609-16.
- 2) Takazoe K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Sakai O, Hosoya T. Urinary transforming growth factor- β 1 is an indicator of histological chronicity in IgA nephropathy. *Nephrology* 2000; 5: 231-6.
- 3) Yokoo T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Ima-

sawa T, Ohashi T, Hisada Y, Ueno M, Kogure T, Ohno T, Hosoya T. Anti-GBM *glomerulonephritis* in mice lacking IL-1 β converting enzyme (ICE). *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 114-8.

- 4) Miyazaki Y, Oshima K¹⁾, Fogo A¹⁾, Hogan BLM¹⁾, Ichikawa I¹⁾ (¹Vanderbilt Univ Medical Center). Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *J Clin Invest* 2000; 105: 863-73.
- 5) Takazoe K, Foti R¹⁾, Tesch GH¹⁾, Hurst LA¹⁾, Lan HY¹⁾, Atkins RC¹⁾, Nikolic-Paterson DJ¹⁾ (¹Monash Medical Centre). Upregulation of the tumor associated marker CD44V6 in experimental kidney disease. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 523-32.
- 6) Takazoe K, Tesch GH¹⁾, Hill PA (Monash Univ), Hurst LA¹⁾, Jun Z¹⁾, Lan HY¹⁾, Atkins RC¹⁾, Nikolic-Paterson DJ¹⁾ (¹Monash Medical Centre). CD44-mediated neutrophil apoptosis in the rat. *Kidney Int* 2000; 58: 1920-30.
- 7) Ishikawa Y, Kitamura M. Anti-apoptotic effect of quercetin: intervention in the JNK- and ERK-mediated apoptotic pathways. *Kidney Int* 2000; 58: 1078-87.
- 8) Ishikawa Y, Konta T, Kitamura M. Spontaneous shift in transcriptional profile of explanted glomeruli via activation of the MAP kinase family. *Am J Physiol* 2000; 279: F954-9.
- 9) Ishikawa Y, Kitamura M. Bioflavonoid quercetin inhibits mitosis and apoptosis of glomerular cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 629-34.
- 10) Kamatani N¹⁾, Moritani M (Tokushima Univ), Yamanaka H¹⁾ (¹Tokyo Woman's Med Coll), Takeuchi F (Tokyo Univ), Hosoya T, Itakura M. Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion-type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 925-9.
- 11) 市田公美, 鈴木敦詞¹⁾, 三浦義孝¹⁾ (¹名古屋大), 五味秀穂, 大野岩男, 細谷龍男. キサンチン尿症の1症例における遺伝子解析. *痛風と核酸代謝* 2000; 24: 25-30.
- 12) 木村弘章, 市田公美, 細山田真¹⁾, 大野岩男, 遠藤仁¹⁾ (¹杏林大), 細谷龍男. 有機陰イオントランスポーターhOAT3における尿酸輸送の解析. *痛風と核酸代謝* 2000; 24: 115-21.
- 13) 足田美穂. 高尿酸血症と生活習慣病, 糖代謝異常の関連に関する研究. *痛風と核酸代謝* 2000; 24: 139-51.

- 14) Ichida K, Matsumura T¹⁾, Sakuma R (Toranomon Hosp), Hosoya T, Nishino T¹⁾ (Nippon Med Sch). Mutation of human molybdenum cofactor sulfurase gene is responsible for classical xanthinuria type II. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 1194-200.
- 15) Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M. Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2001; 87: 333-9.
- 16) Kimura H, Ichida K, Hosoyamada M¹⁾, Ohno I, Hosoya T, Endo H¹⁾ (Kyorin Univ). Effect of uricosuric agents on uric acid transport through human organic anion transporter 4. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85: 203.
- 17) Kuriyama S, Kobayashi H, Tomonari H, Tokudome G, Hayashi F, Kaguchi Y, Horiguchi M, Ishikawa Y, Hosoya T. Circulating adrenomedullin in erythropoietin induced hypertension. *Hypertens Res* 2000; 23: 427-32.
- 18) Kuriyama S, Tomonari H, Abe A, Imasawa T, Hosoya T. Beneficial effect of combination therapy with an angiotensin II receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor on overt proteinuria in a patient with type I diabetic nephropathy. *Nephron* 2000; 86: 529-30.
- 19) Kuriyama S. A potential role of PD as a bridging therapy to other renal replacement therapies. *Nephron* 2000; 87: 99-106.
- 20) Unemura S, Kawaguchi Y, Uchiyama M, Shigematsu T, Nakayama M, Hosoya T. Lung metastatic calcification in long-term dialysis patients, detected by single photon emission computed tomography (SPECT). *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 323-8.
- 21) 寺脇博之, 笠井健司, 鹿瀬陽一¹⁾, 堀口 徹¹⁾ (富士市立中央病院), 長谷川俊男, 重松 隆, 中山昌明, 川口良人, 細谷龍男. 腎臓および液性因子 (特に ANP) から見た PMX-DHP の有効性. *ICU と CCU* 2000; 25: S32-4.
- 22) Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1179-87.
- 23) Hanaoka K, Qian F, Boletta A, Tsiokas L, Sukhatme VP, Guggino WB, Germino GG. Coassembly of PKD1 and 2 produces a unique cation permeable currents. *Nature* 2000; 408: 990-4.
- 24) 笠井健司, 平川正彦¹⁾, 丹野有道, 原洋一郎, 近藤誠, 一之瀬方由利, 小林正大¹⁾, 篠田明彦¹⁾ (富士市立中央病院), 濱口明彦, 川口良人, 細谷龍男. Unroofing 施行症例の臨床的検討. *腎と透析* 2000; 49: 272-4.
- 25) 笠井健司, 寺脇博之, 大塚泰史, 濱口明彦, 近藤誠, 丹野有道, 原洋一郎, 一之瀬方由利, 川口良人, 細谷龍男. CAPD 中止後腹水貯留症例の臨床的検討—前硬化性被囊性腹膜炎状態 (pre-SEP) の概念確立に向けて—. *日腎会誌* 2000; 42: 346-52.
- 26) 寺脇博之, 笠井健司, 小林英之, 平野景太, 濱口明彦, 鹿瀬陽一¹⁾, 堀口 徹¹⁾ (富士市立中央病院), 横山啓太郎, 山本裕康, 中山昌明, 川口良人, 細谷龍男. Polymyxin-B 固定化ファイバーを用いた直接血液灌流療法 (PMX-DHP) における利尿機序の検討. *日腎会誌* 2000; 42: 359-64.
- 27) 渡辺修一, 岩永伸也, 佐藤順一, 石井健夫, 古谷伸之, 木村靖夫, 小林正之, 小倉 誠, 細谷龍男, 川口良人. 腹膜透析液中の interleukin-6, charge selectivity index および peritoneal equilibrium test の諸因子の経時的変化に関する研究. *透析会誌* 2000; 33: 43-8.
- 28) 中山昌明, 山本裕康, 寺脇博之, 大井景子, 上條武雄, 横山啓太郎, 川口良人, 細谷龍男. 長期 CAPD 療法中止後の腹膜透過性の変化—硬化性被囊性腹膜炎の発症機序と予防手段に関する予備的検討—. *透析会誌* 2000; 33: 1137-42.
- 29) 小坂直之, 中山昌明, 横山啓太郎, 山本裕康, 加藤尚彦, 寺脇博之, 大井景子, 山本 亮, 川口良人, 細谷龍男. 残腎機能低下症例に対する CCPD 療法の臨床効果に関する検討—DOQI-guideline に沿った透析量設定が与える効果—. *透析会誌* 2001; 34: 125-9.
- 30) 吉川晃司, 中澤 靖, 坂本光男, 吉田正樹, 柴 孝也, 細谷龍男, 熊谷正広, 早野真史, 大友弘士. 最近 6 年間に経験したマラリア患者の治療成績. *日本臨床寄生虫学会雑誌* 2000; 11: 115-7.

II. 総 説

- 1) Miyazaki Y, Ichikawa I (Vanderbilt Univ Medical Center). Nephrotoxicity of angiotensin inhibition during the perinatal period. *Exp Nephrol* 2001; 9: 10-3.
- 2) 今澤俊之, 川村哲也. 骨髄移植による糸球体腎炎の治療および糸球体細胞再構築の可能性. *医学のあゆみ* 2000; 193: 95-9.
- 3) 大野岩男, 五味秀穂, 細谷龍男. 腎障害・尿路結石の治療, 管理. *Mebio* 2000; 17: 70-7.
- 4) 吉田正樹, 細谷龍男. 腎盂腎炎の診断基準・病型分類. *内科* 2000; 85: 1263-5.
- 5) 三浦靖彦, 福本正勝, 津久井一平, 嶋田甚五郎 (聖マリアンナ医大), 細谷龍男. 航空機旅行における結核感染. *日医新報* 2000; 3983: 57-60.

- 6) 山本裕康, 細谷龍男. 症例から学ぶ水電解質・酸塩基平衡異常 慢性腎不全—透析導入期の水電解質. *Medicina* 2000; 37: 960-4.
- 7) Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Toply N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *Perit Dial Int* 2000; 20(Suppl 4): S43-55.
- 8) 川口良人, 久保 仁, 中山昌明, 細谷龍男. 慢性腎不全における透析導入. *日内会誌* 2000; 89: 1331-6.
- 9) 川村哲也. アンジオテンシン変換酵素阻害薬. *内科* 2000; 86: 81-5.
- 10) 細谷龍男. 血清尿酸値と痛風関節炎の関係. *日医新報* 2000; 3950: 140-1.
- Hosoya T. A 3-year evaluation of elderly flight crew over 60 to 63 year old in Japan. The 71st Aerospace Medical Association. Houston, May.
- 9) 栗山 哲, 友成治夫, 小林英之, 堀口 誠, 家口慶彦, 林 文宏, 徳留悟朗, 細谷龍男. アンジオテンシノーゲン遺伝子多型 M235T はエリスロポエチンによる高血圧を予知する. 第 23 回日本高血圧学会総会. 福岡, 10 月.
- 10) 栗山 哲. (シンポジウム)腎不全の生涯治療計画をいかにデザインするか. 第 43 回日本腎臓学会総会. 名古屋, 5 月.
- 11) Terawaki H, Kasai K, Kawamoto S, Yamamoto H, Yokoyama K, Nakayama M, Kawaguchi Y, Hosoya T. Nocturnal movement disorders in CAPD patients: their association with accumulation of middle uremic molecules. The 4th European Peritoneal Dialysis Meeting. Madrid, Apr.

III. 学会発表

- 1) 市田公美, 松村智裕(日本医大). 産生低下型低尿酸血症の酵素異常(キサンチン尿症タイプIIの遺伝子解析). 第 34 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 東京, 2 月.
- 2) 今澤俊之, 宇都宮保典, 川村哲也. (ワークショップ) Bone marrow transplantation (BMT) as a novel strategy for treatment of glomerulonephritis (GN). 第 43 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋, 5 月.
- 3) Utsunomiya Y, Imai H, Yokoo T, Imasawa T, Ito Y, Mitarai T (Saitama Medical Center), Kawamura T, Hosoya T. Genetically modified bone marrow-derived vehicle cells site-specifically deliver an anti-inflammatory cytokine to inflamed interstitium in obstructive nephropathy. The 33rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Toronto, Oct.
- 4) 宇都宮保典, 小此木英男, 島田敏樹, 川村哲也. (ワークショップ) 発症から難治例への移行とその予測の可能性. 第 30 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 11 月.
- 5) 濱口明彦, 川村哲也, 宇都宮保典, 北島武之, 細谷龍男, 松尾義裕. 行政解剖例における加齢による腎の形態変化に関する研究. 第 43 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋, 5 月.
- 6) Yokoo T, Utsunomiya Y, Ito Y, Kawamura T, Hosoya T. Inflamed glomeruli-specific gene activation using recombinant adenovirus with Cre/loxP system. The 33rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Toronto, Oct.
- 7) Takazoe K, Foti R¹⁾, Tesch GH¹⁾, Hurst LA¹⁾, Lan HY¹⁾, Atkins RC¹⁾, Nikolic-Paterson DJ¹⁾ (¹⁾Monash Medical Centre). Upregulation of the tumor associated antigen CD44V6 in rat anti-GBM disease. The 13th Asian Collquium in Nephrology. Bali, Nov.
- 8) Miura Y, Shoji M, Fukumoto M, Tsukui I, Hosoya T. A 3-year evaluation of elderly flight crew over 60 to 63 year old in Japan. The 71st Aerospace Medical Association. Houston, May.
- 9) 栗山 哲, 友成治夫, 小林英之, 堀口 誠, 家口慶彦, 林 文宏, 徳留悟朗, 細谷龍男. アンジオテンシノーゲン遺伝子多型 M235T はエリスロポエチンによる高血圧を予知する. 第 23 回日本高血圧学会総会. 福岡, 10 月.
- 10) 栗山 哲. (シンポジウム)腎不全の生涯治療計画をいかにデザインするか. 第 43 回日本腎臓学会総会. 名古屋, 5 月.
- 11) Terawaki H, Kasai K, Kawamoto S, Yamamoto H, Yokoyama K, Nakayama M, Kawaguchi Y, Hosoya T. Nocturnal movement disorders in CAPD patients: their association with accumulation of middle uremic molecules. The 4th European Peritoneal Dialysis Meeting. Madrid, Apr.
- 12) Numata M, Nakayama M, Nimura S, Hasegawa T, Kawakami M, Kawaguchi Y, Hosoya T. Evidence of the possible pathophysiological involvement of angiogenesis in peritoneum for hyperpermeable membrane in CAPD. The 4th European Peritoneal Dialysis Meeting. Madrid, Apr.
- 13) 笠井健司. (シンポジウム)腎不全の生涯治療におけるCAPD療法の位置づけ—残腎機能を利用したCAPD療法の意義—. 第 43 回日本腎臓学会学術総会. 名古屋, 5 月.
- 14) 山本裕康, 久保 仁. (シンポジウム)CAPD患者の予後決定因子; 代謝面よりみた長期予後決定因子. 第 45 回日本透析医学会学術集会・総会. 福岡, 6 月.
- 15) 中山昌明, 酒井 旭(科学技術振興事業団). (シンポジウム)腹膜機能低下を防止するための新しい戦略; GDPsを抑制する工夫. 第 6 回日本腹膜透析研究会. 徳島, 9 月.
- 16) Yokoyama K, Nakayama M, Kubo H, Kawaguchi Y, Hosoya T. Tetrahydrobiopterin (BH4) is relatively low due to the elevation of BH2 level in patients with renal failure—The possible pathophysiological role for the decreased nitric oxide (NO) production. The 33rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Toronto, Oct.
- 17) Hanaoka K, Qian F, Boletta A, Tsiokas L, Sukhatme VP, Germino GG, Guggino WB. Coassembly of PKD1 and 2 produces a unique cation permeable channel. The 33rd Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Toronto, Oct.
- 18) 寺脇博之, 笠井健司, 鹿瀬陽一¹⁾, 堀口 徹¹⁾ (¹⁾富士

市立中央病院), 長谷川俊男, 重松 隆, 中山昌明, 川口良人, 細谷龍男. (シンポジウム) 敗血症性ショックと血液浄化: 腎臓および液性因子 (特に ANP) から見た PMX-DHP の有効性. 第 11 回日本急性血液浄化学会. 東京, 10 月.

- 19) 山本裕康, 市田公美. (ワークショップ) 尿細管異常の臨床とその発生機構; 副甲状腺機能亢進症を続発したと考えられる家族性高カルシウム尿性高カルシウム血症. 第 30 回日本腎臓学会東部学術大会. 東京, 11 月.
- 20) 吉川晃司, 小野寺昭一, 柏木秀幸, 奈良京子, 兼本園美, 北村正樹, 加藤健, 町田勝彦, 吉田正樹, 柴 孝也, 細谷龍男. 結核に対する感染制御チームの活動. 第 16 回日本環境感染学会総会. 東京, 2 月.

IV. 著 書

- 1) Lagriel A¹⁾, Levartousky D¹⁾, Sperling O¹⁾, Ichida K, Peretz H¹⁾ (¹Tel Aviv Medical Center). Polymorphic markers in the XDH gene as diagnostic tools for typing classical xanthinuria. In: Zoref-Shani E, Sperling O, eds. Purine and pyrimidine metabolism in man X. New York: Kluwer Academic Press, 2000. p. 83-6.
- 2) 細谷龍男. AII 受容体拮抗薬の尿酸代謝への影響. 荻原俊男, 日和田邦男, 猿田享男, 菊地健次郎, 島本和明, 宮崎瑞夫編. AII 受容体拮抗薬のすべて. 第 2 版. 東京: 先端医学社, 2000. p. 136-41.
- 3) 中山昌明. 新しい腹膜透析液. 伊藤克巳, 浅野 泰, 遠藤 仁, 御手洗哲也, 東原英二編. Annual Review 2001 腎臓. 東京: 中外医学社, 2001. p. 153-60.
- 4) 柴 孝也. 病院感染. 齊藤 厚, 那須 勝, 江崎孝行編. 標準感染症学. 東京: 医学書院, 2000. p. 171-6.
- 5) Kawamura T. Cell culture method: epithelial and endothelial cells. In: Tomino Y, ed. Laboratory techniques in renal cell and molecular biology. Basel: Karger, 2000. p. 52-8.

V. その他

- 1) 細谷龍男. AII アンタゴニスト・ロサルタンの尿酸排泄への影響. ATTENDING 2000: 9.
- 2) 川村哲也, 宇都宮保典, 平野景太. IgA 腎症の尿細管間質障害の発症・進展に関与する因子の解明. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班 平成 11 年度研究業績. 2000. p. 31-4.

リウマチ・膠原病内科

教授: 山田 昭夫 リウマチ・膠原病内科

研 究 概 要

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

I. 膠原病患者におけるテロメラーゼの解析

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

II. 慢性関節リウマチ, 膠原病患者における骨髄ストローマ細胞の解析

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

III. 膠原病患者に対する免疫抑制剤の投与方法に関する研究

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

「点検・評価」

慢性関節リウマチ, 膠原病患者における骨髄ストローマ細胞の研究は, 多くの患者さんの協力を得て展開中である。その成果の一部はリウマチ学会総会ワークショップに採択され発表することができた。現在細胞内シグナルの異常について検討も行っている。膠原病患者におけるテロメラーゼの研究は, 現在臨床応用を展開し, 一部の膠原病患者に異常が起

こっていることが分かりはじめた。論文化を進めている。免疫抑制剤の投与方法に関する研究は論文化できた。当内科はスタッフが少ないなど困難な点もあるが、徐々に体制が整いつつある。研究、臨床、教育とバランスのとれた体制作りを目指している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takeuchi F, Kawasugi K, Nabeta H, Mori M, Moritani M, Goto M, Yamada A, Chihara T, Hanyu T, Murayama T, Yamamoto S, Murata N, Matsubara T, Itakura M. HLA-DR Shared epitope in familial cases of Japanese rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2000; 18(3): 423-4.

II. 総説

- 1) 小澤義典, 黒坂大太郎, 横山 徹, 田嶋尚子. 急速進行性間質性肺炎を合併した Amyopathic Dermatomyositis に対するシクロスポリン A の有効性についての検討. リウマチ 2000; 40(5): 798-809.
- 2) 山田昭夫. 膠原病治療の新しい展開と在宅ケア. 難病と在宅ケア 2000; 6(7): 31-4.
- 3) 山田昭夫. 治療抵抗性 RA に対する薬物治療. Prog Med 2000; 20(9): 1822-3.
- 4) 山田昭夫. 内科医のための慢性関節リウマチの外科的治療; 適応, タイミング, 手術法と成績・予後. 術前術後のコントロール. Rheumatol Clin Update 2001; 5: 6-7.
- 5) 山田昭夫. RA の死因と生命予後. Medicina 2001; 38(3): 406-9.

III. 学会発表

- 1) 安田 淳, 黒坂大太郎, 横山 徹, 大野岩男, 山田昭夫. 右完全肺梗塞を呈した肺動脈炎の 1 例. 第 44 回日本リウマチ学会総会. 横浜, 5 月.
- 2) 大林 豊, 黒坂大太郎, 横山 徹, 大野岩男, 山田昭夫. 初発症状として胆嚢炎を呈した結節性多発動脈炎の 1 例. 第 44 回日本リウマチ学会総会. 横浜, 5 月.
- 3) 吉田 健, 黒坂大太郎, 横山 徹, 大野岩男, 山田昭夫. 膀胱炎をはじめとする多彩な臓器障害を来した全身性エリテマトーデスの 1 例. 第 44 回日本リウマチ学会総会. 横浜, 5 月.
- 4) 黒坂大太郎, 横山 徹, 小澤義典, 金月 勇, 大林 豊, 安田 淳, 吉田 健, 小林政司, 田嶋尚子, 山田昭夫. 膠原病患者骨髄血漿中のサイトカイン測定. 第 44 回日本リウマチ学会総会. 横浜, 5 月.
- 5) 杉井章二¹⁾, 相川崇史¹⁾, 島田浩太¹⁾, 鈴木健司¹⁾, 植田進一郎¹⁾, 金月 勇, 山田昭夫, 鶴見裕子¹⁾, 竹下康代¹⁾, 早川洋美¹⁾, 當間重人¹⁾, 松永敬三¹⁾ (国立相模原

病院). 慢性関節リウマチに伴う間質性肺病変の高分解能 CT 上の変化. 第 44 回日本リウマチ学会総会. 横浜, 5 月.

- 6) 杉井章二¹⁾, 相川崇史¹⁾, 島田浩太¹⁾, 鈴木健司¹⁾, 金月 勇, 植田進一郎¹⁾, 山田昭夫, 鶴見裕子¹⁾, 竹下康代¹⁾, 早川洋美¹⁾, 當間重人¹⁾, 松永敬三¹⁾ (国立相模原病院). 注射剤による間質性肺炎の 2 年間の経過における高分解能 CT (HRCT) 上の変化. 第 44 回日本リウマチ学会総会. 横浜, 5 月.
- 7) 金月 勇, 島田浩太¹⁾, 鶴見裕子¹⁾, 鈴木健司¹⁾, 竹下康代¹⁾, 杉井章二¹⁾, 植田進一郎¹⁾, 小澤義典¹⁾, 相川崇史¹⁾, 當間重人¹⁾, 山田昭夫 (国立相模原病院). 悪性リンパ腫を合併した慢性関節リウマチ症例の検討. 第 44 回日本リウマチ学会総会. 横浜, 5 月.
- 8) 大林 豊, 吉田 健, 安田 淳, 金月 勇, 小澤義典 (国立相模原病院), 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. Acro-osteolysis を呈した overlap 症候群の一例. 第 41 回関東リウマチ研究会. 東京, 6 月.
- 9) 井上真理子, 金月 勇, 大林 豊, 安田 淳, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. 著明な皮下石灰化を呈した SLE の一例. 第 11 回日本リウマチ学会関東地方会. 東京, 12 月.
- 10) 竹内不二夫¹⁾, 森谷真紀²⁾, 鍋田裕貴¹⁾, 森 正樹 (さくら銀行), 後藤 真, 松多邦雄, 山田昭夫, 荏原忠夫 (荏原医院), 羽生忠正 (新大), 村上隆司 (金沢リハビリテーション病院), 山本純己 (松山赤十字病院), 村田紀和 (国立大阪南病院), 松原 司 (松原医院), 板倉光夫²⁾ (1)東京大, (2)徳島大). 慢性関節リウマチの遺伝要因検討の中間結果—Chr21 上の候補遺伝子. 第 44 回日本リウマチ学会総会. 横浜, 5 月.

V. その他

- 1) 吉田 健, 黒坂大太郎, 小澤義典, 横山 徹, 田嶋尚子. メトトレキサート少量間歇投与により自己免疫性溶血性貧血を発症したと考えられる慢性関節リウマチの一症例. リウマチ 2000; 40(4): 693-8.
- 2) 金月 勇, 黒坂大太郎, 橋本信也, 田嶋尚子. 上大静脈症候群を呈した SLE の一例. 日臨免疫会誌 2000; 23: 192-9.
- 3) 山田昭夫, 正司歌江. RA インフォームド・コンセントの心のケア. Arthro-Care 2000; 1(1): 2-5.
- 4) 山田昭夫. 膠原病と間質性肺炎: KL-6 の臨床的有用性. Medical Tribune 2001; 54(12.13): 38.
- 5) 山田昭夫. 学術講演「リウマチ治療の新しい展開」. 平成 12 年度リウマチ月間全国大会. 東京, 5 月.
- 6) 山田昭夫. 特別講演「慢性関節リウマチの合併症と生命予後」. 第 4 回城南リウマチ会. 東京, 11 月.
- 7) 山田昭夫. 特別講演「慢性関節リウマチ—最近の治療の進歩と今後の展望」. 第 26 回静岡リウマチ懇話会.

静岡, 1月.

- 8) 山田昭夫. 講演「慢性関節リウマチの免疫療法」. 皮膚科医局講演会. 2月.
- 9) 山田昭夫. 講演「慢性関節リウマチ治療の現況と将来」. 日本ワイズ・レグリー株式会社研修会. 東京, 3月.
- 10) 山田昭夫. ワークショップ38「リウマチと特発性骨折・骨粗鬆症」. 第44回日本リウマチ学会総会. 横浜, 5月.
- 11) 山田昭夫. ワークショップ1「RAの病態と内科的治療」. 第11回日本リウマチ学会関東地方会. 東京, 12月.
- 12) 山田昭夫. CD26分子の機能と構造: CD26は自己抗原と連結しているか? 自己免疫シンポジウム. 東京, 2月.

循環器内科

教授: 望月 正武	循環器病学・心筋代謝
助教授: 清水 光行	循環器病学・分子生物学
助教授: 谷口 郁夫	循環器病学・心筋代謝
講師: 金江 清	循環器病学
講師: 谷口 正幸	循環器病学・心筋代謝
講師: 吉川 誠	循環器病学
講師: 関 晋吾	循環器病学・心筋代謝
講師: 杉本 健一	循環器病学・不整脈
講師: 池脇 克則	脂質代謝・動脈硬化
講師: 山崎 辰男	循環器病学
講師: 吉田 哲	循環器病学
講師: 芝田 貴裕	循環器病学
講師: 本郷 賢一	循環器病学・心生理学

研究概要

I. 臨床研究

1. 心臓カテーテル・冠動脈形成術

1) 冠動脈形成術におけるステントの適応基準の検討

血管内超音波 (IVUS) を用い, ステントの適応基準 (不適応) を検討中。

2) 遠隔期ステント内再狭窄に関する研究

冠動脈ステント挿入後の血管リモデリングについて QCA および IVUS を用いて研究し, ACE 遺伝子多型性の関与を報告した。

再狭窄予防として Ca 拮抗薬と ACE 阻害薬を比較し, Ca 拮抗薬が有効であることを報告した。現在, シロスタゾール, スタチン等の遠隔期再狭窄予防効果を検討中である。

3) 心臓血管撮影装置の音声操作の検討

操作反応性は実用的であり, 操作時間は短縮された。操作人員の削減が可能と考えられた。

2. 心筋シンチグラフィ

様々な核種を用いて診画像診断を行っており, 下記の臨床研究が進行中である。

1) PTCA 後の再狭窄による負荷タリウムシンチグラフィの診断精度の向上のための研究

PTCA 施行血管の再狭窄評価においては, 血管支配支配領域の心筋梗塞の既往, 側枝の残存狭窄により, 感度, 特異度の低下を来すことが示唆された。

2) 心房細動患者における心交感神経機能の心 MIBG シンチグラフィを用いた検討

慢性心房細動における脈拍コントロールと心交感神経活性の関係が明らかになった。

3) 正常左室壁運動の QGS 所見に関する検討
QGS においては中隔壁運動は低く評価されるが、補正の為に標準化を検討中である。

4) 心不全における QGS を用いたピモベンダンの効果判定

5) 心筋シンチグラフィを用いた心筋バイアビリティの評価

ステント挿入後の急性期および遠隔期にタリウムおよび BMIPP による心筋シンチグラフィを施行し BMIPP が心筋バイアビリティの評価に有用であることを報告した。

3. 冠循環生理

Doppler flow wire および Pressure flow wire を用い、新たな指標として Pressure-zero flow を考案し、急性心筋梗塞後の左室機能改善を予測した。

4. その他

1) 急性心筋梗塞に対する mutant-tPA の効果
ワンショット静注可能な mutant-tPA の先行投与とダイレクト PTCA の治療効果の比較を附属 4 病院にて共通の臨床研究課題として進行中。

2) アンジオテンシン II アンタゴニストの左室機能改善効果の検討

II. 基礎研究

1. 分子生物学

1) エンドセリン (ET-1) が心筋細胞内カルシウムトランジェント (CaT) に及ぼす影響について、培養心筋細胞を用いて検討した。その結果、ET-1 は ETA 受容体と PKC の活性化を介して、筋小胞体カルシウム ATPase 遺伝子発現低下、CaT の下降脚延長をもたらし、心不全の成因となりうることを示した。

2) 心筋肥大に関与する心筋細胞内シグナル伝達系について検討した。特に蛋白質合成の場であるリボソーム RNA の転写調節に着目し、MAPK の一員である JNK がこの系に大きな影響をおよぼすことを明らかにした。

2. 心臓代謝

1) 心肥大より心不全への移行と心筋細胞内 Ca^{2+} ハンドリングの変化

肥大心より不全心への移行の観察が可能なモデルである Dahl 食塩感受性高血圧ラットを用いて、摘出灌流心に蛍光指示薬 fura2 を負荷し、細胞内 Ca^{2+} 動態を測定。低 Na 灌流により細胞内 Ca^{2+} を一過性に増減させて、Na/Ca 交換系や筋小胞体の機能を評価。後期肥大心では Ca^{2+} の上昇および下降時間は延長し、 Ca^{2+} ハンドリングの機能低下を示唆する

結果を得た。(文部省科学研究費)。

2) プレコンディショニングにおける細胞内 Ca^{2+} 動態と心筋保護効果

短時間虚血の反復によるプレコンディショニングは、その後の比較的長時間虚血における細胞内 Ca^{2+} (fura-2) の上昇を抑制し、再灌流後の心機能回復を有意に改善した (文部省科学研究費)。

3) エストロジェン受容体ノックアウトマウスを用いたエストロジェンの心筋保護作用の機序。(文部省科学研究費)。エストロジェンの心筋保護作用を NO, Ca 代謝面から検討。

4) III 群抗不整脈薬の除細動効果と細胞内 Ca^{2+} 動態

ラット摘出灌流心を用いて虚血および高 Ca^{2+} 灌流による細胞内 Ca^{2+} 過負荷モデルを作成、III 群抗不整脈薬の細胞内 Ca^{2+} 動態 (fura-2) への効果を検討。 Ca^{2+} 過負荷に伴う心室細動に対する、除細動効果と Ca^{2+} 動態を合わせて評価 (日本学術振興会、スロバキア科学アカデミーとの覚え書きによる来日研究)。

5) 一酸化窒素 (NO) の虚血再灌流不整脈に対する作用と心機能に与える影響について検討。LPS にて iNOS を誘導。iNOS 誘導心において再灌流不整脈の抑制効果、心機能改善効果が認められ、その作用は NO のドナーにて増強され、iNOS の抑制薬にて減弱した。

3. その他

1) ラット摘出灌流心における虚血再灌流障害に関する研究：

iNOS 誘導ラットの摘出灌流心を用いて、虚血再灌流障害への影響を検討している。

iNOS 誘導ラットにおいて再灌流後の不整脈の発生および心機能の改善が認められた。そのメカニズムについて研究を継続する予定である。

2) 心臓疾患モデルにおける心筋細胞リモデリングの研究：

自然発症高血圧ラット、糖尿病性心筋症ラットを使用し、心エコー法を用いた心行動態及び心リモデリングの評価を行なった。その後心筋細胞を単離し、平均細胞体積、細胞長、細胞断面積を測定、心筋リモデリングについて細胞レベルで検討した。さらにアンジオテンシン II 受容体拮抗薬および心保護作用を有するアミノ酸であるタウリンを使用して心筋細胞リモデリングに対する効果を比較検討した。

「点検・評価」

慈恵医大にあった6つの循環器部門を統合してひとつの循環器内科として発足しての一年間であった。本年度は、各研究班を立ち上げ、その組織の基礎を固めた。臨床研究班としては、心血管撮影班、心エコー班、運動負荷班、不整脈班、心RI班、そして基礎研究班としては、心灌流班、心臓分子生物学班、心筋代謝研究班、Ca動態研究班、形態研究班である。

基礎研究は、従来からのテーマの更なる検討を行った。AHAや、日本循環器学会、国際心臓研究学、ヨーロッパ心臓病学会などで発表できた。次年度からはこれらの業績を確実に論文化することが望まれる。研究室のハードの面、特にスペースの確保が今後残された課題である。

臨床研究は、レトロスペクティブな研究をなすことによって新たなプロスペクティブな研究を計画した。また、基礎的研究でえられた結果の臨床的意義を大規模研究で検証する計画の案が練られ次年度から開始できる。循環器内科統合により症例数を多く得ることができ、より研究の精度と確実性が増した。しかし、論文としてまとめるためには更なる症例の蓄積、管理、解析が必要と思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hongo K, Brette F, Haroon MM, White E. Mechanisms associated with the negative inotropic effect of deuterium oxide in single rat ventricular myocytes. *Exp Physiol* 2000; 85: 133-42.
- 2) Taniguchi M, Wilson C, Hunter CA, Pehowich DJ, Clanachan AS, Lopaschuk GD. Dichloroacetate improves cardiac efficiency in reperfused ischemic rat hearts independent of alterations in mitochondrial proton leak. *Am J Physiol* 2001; 280: H1762-9.
- 3) Miyoshi K., Taniguchi M, Seki S, Mochizuki S. Effects of magnesium and its mechanism on the incidence of reperfusion arrhythmias following severe ischemia in isolated rat hearts. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 623-631.
- 4) Seki S, Horikoshi K, Takeda H, Izumi T, Nagata A, Okumura H, Taniguchi M, Mochizuki S. Effects of sustained low-flow ischemia and reperfusion on Ca²⁺ transients and contractility in perfused rat hearts. *Mol Cell Biochem* 2001; 216: 623-31.
- 5) Tamura T, Said S, Harris J, Lu W, Gerdes AM. Reverse remodeling of cardiac myocyte hypertro-

phy in hypertension failure by targeting of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2000; 82: 116-21.

- 6) Tamura T, Said S, Lu W, Harris J, Neufeid D, Burbach JA, Gerdes AM. Is apoptosis present in progression to chronic hypertensive heart fail. *J Card Fail* 2000; 6: 37-42.
- 7) Kawai M, Lee JA, Orchard CH. Effect of the Ca²⁺ sensitizer EMD 57033 on intracellular Ca²⁺ in rat ventricular myocytes: relevance to arrhythmogenesis during positive inotropy. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 547-54.
- 8) Okumura H, Seki S, Taniguchi M. Na⁺/Ca²⁺ exchanger and protective effect of ischemic preconditioning in perfused rat hearts. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 153-66.
- 9) 清水光行, 佐々木英樹, 小川和彦, 藤井常宏, 望月正武. 肺アスペルギルス症の51歳男性. *J Cardiol* 2000; 35: 455-6.
- 10) 山崎辰男, 谷口郁夫, 我妻賢司, 栗須 崇, 林 淳一郎, 島津義久, 瀧川和俊, 岡田明子, 吉川 誠, 望月正武. ステンント植え込み後の再狭窄とアンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子多型の関連. *Jpn J Intervent Cardiol* 2000; 15(4): 315-20.

II. 総 説

- 1) 田村忠司, 川口良人, 東條克能, 太田 真, 杉本健一, 細谷龍男. 心疾患合併透析患者の至適体重評価における心臓超音波ドブラ法の有用性. *透析会誌* 2001; 33: 1409-16.
- 2) 小野寺達之, 望月正武. 心筋リモデリングにおけるAII受容体機能の果たす役割. *Prog Med* 2000; 20: 1222-4.
- 3) 有野 亨, 武田信彬. 心血管系作動薬物としてのドパミン. *LiSA* 2000; 7: 14-8.

III. 学会発表

- 1) 酒井朋久, 栗須 修, 田村忠司, 阪本宏志, 後藤田聡子, 中田希代子, 望月正武. 組織ドブラを用いた心尖部肥大型心筋症における心尖部壁運動の検討. 第11回日本心エコー図学会. 福岡, 4月.
- 2) Sasaki H, Shimizu M, Seibu M, Dhalla NS. Duration of β stimulation is more important role than quantity of β stimulation on the development of desensitization of β adrenergic system. 10th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. Kyoto, Mar.
- 3) 佐々木英樹, 清水光行, 望月正武, Dhalla NS (University of Manitoba). The role of α_1 -receptor

- in the sensitivities of adenylyl cyclase on isoproterenol-induced cardiomyopathy. 第 65 回日本循環器学会年次学術集会. 京都, 3月.
- 4) 本郷賢一, 草刈洋一郎, 川井 真, 栗原 敏, 望月正武. 単一心筋細胞における収縮蛋白系カルシウム感受性に対する α_1 受容体刺激の効果と作用機序. 第 64 回日本循環器学会学術集会. 大阪, 4月.
 - 5) Hongo K, Kusakari Y, Kawai M, Kurihara S, Mochizuki S. Effect of inotropic interventions on the Ca^{2+} sensitivity of the myofilament estimated by tetanus in isolated mouse ventricular myocytes. 第 65 回日本循環器学会学術集会. 京都, 3月.
 - 6) 日下雅文, 鈴木智毅, 東 吉志, 蓮田聡雄, 鈴木昭彦, 山田 拓, 清水光行, 望月正武, 原田潤太, 井桁嘉一(株式会社 日立メディコ). 音声入力による心血管撮影画像操作の有用性について. 第 48 回日本心臓病学会総会. 大阪, 9月.
 - 7) Uehara Y, Shimizu M, Ogawa K, Sasaki H, Sakamoto H, Imamoto S, Mochizuki S, Kusakari Y, Kurihara S. Endothelin-1 prolongs intracellular calcium transient decay in neonatal rat cardiac myocytes. The 65th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar.
 - 8) Uehara Y, Shimizu M, Nagai M, Imamoto S, Imamoto H, Sasaki H, Ogawa K, Mochizuki S. Type I angiotensin II receptor blocker (Valsartan) reduces both cardiac myocyte hypertrophy and fibrosis. The 10th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. Kyoto, Mar.
 - 9) 小野寺達之, 岡崎史子, 宮崎秀和, 南 俊郎, 関 晋吾, 谷口正幸, 石川眞一郎, 望月正武. 高血圧性肥大心における心筋細胞リモデリングに対する ACE 阻害薬, AT1 拮抗薬の効果. 第 64 回日本循環器学会総会. 大阪, 4月.
 - 10) 我妻賢司, 山崎辰男, 島津義久, 栗須 崇, 瀧川和俊, 林 淳一郎, 高塚洋二, 谷口郁夫, 望月正武. IVUS ガイド新世代ステント植え込みの初期および遠隔期成績—Multi-Link, gix, NIR, TeruMos ステントの比較および IVUS 所見の経時的変化を含めて—. 第 64 回日本循環器学会総会. 大阪, 4月.
 - 11) 我妻賢司, 谷口郁夫, 山崎辰男, 島津義久, 栗須 崇, 瀧川和俊, 林 淳一郎, 高塚洋二, 吉川 誠, 望月正武. 院内心臓外科非スタンバイ下における IVUS ガイド aggressive trans-radial stenting の有用性. 第 64 回日本循環器学会総会. 大阪, 4月.
 - 12) 岡田明子, 我妻賢司, 山崎辰男, 島津義久, 栗須 崇, 瀧川和俊, 林 淳一郎, 谷口郁夫, 望月正武. 冠動脈ステント内再狭窄におけるクラミジア肺炎抗体価と ACE 遺伝子多型の意義. 第 64 回日本循環器学会総会. 大阪, 4月.
 - 13) 小野寺達之, 岡崎史子, 宮崎秀和, 南 俊郎, 関 晋吾, 谷口正幸, 望月正武. 高血圧性肥大心における左室右室心筋細胞リモデリングに対する AT1 の役割. 第 97 回日本内科学会総会. 京都, 4月.
 - 14) 小野寺達之, 泉 正樹, 永田晶子, 外丸晃久, 大塚俊男. 精神病患者の突然死に関与する因子. 第 97 回日本内科学会総会. 京都, 4月.
 - 15) 島津義久, 我妻賢司, 栗須 崇, 林 淳一郎, 瀧川和俊, 山崎辰男, 吉川 誠, 谷口郁夫, 望月正武. 冠動脈内ステント留置は慢性期脂脂肪酸代謝を改善し得るか—狭心症例と急性心筋梗塞症例との比較および, 左室造影所見の推移を含めて—. 第 48 回日本心臓病学会学術集会. 大阪, 9月.
 - 16) 我妻賢司, 山崎辰男, 島津義久, 栗須 崇, 瀧川和俊, 林 淳一郎, 橋爪良幸, 吉川 誠, 谷口郁夫, 望月正武. アムロジピンはステント植え込み後のプラークボリュームを減少させるか—IVUS の経時的追跡によるキナプリルとの比較—. 第 48 回日本心臓病学会学術集会. 大阪, 9月.
 - 17) 我妻賢司, 山崎辰男, 島津義久, 栗須 崇, 瀧川和俊, 林 淳一郎, 橋爪良幸, 吉川 誠, 谷口郁夫, 望月正武. IVUS ガイド新世代ステント植込みの初期及び遠隔期成績—Multi-Link, gix, NIR, Terumo, S-600 の比較, IVUS 所見の経時的変化を含めて—. 第 48 回日本心臓病学会学術集会. 大阪, 9月.
 - 18) Yamazaki T, Taniguchi I, Wagatsuma K, Shimazu Y, Kurusu T, Hashizume Y, Takikawa K, Yoshikawa M, Mochizuki S. Beneficial effects of amlodipine on restenosis after coronary stenting. The 65th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar.
 - 19) 谷口正幸, 武田 博, 永田晶子, 堀越一昭, 永井 誠, 小林道子, 小野寺達之, 関 晋吾, 谷口郁夫, 望月正武. 17β -Estradiol の虚血再灌流障害に対する心筋保護効果. 第 64 回日本循環器学会総会. 大阪, 4月.
 - 20) 谷口正幸, 谷口郁夫, 関 晋吾, 望月正武. 虚血再灌流障害に対するタウリンの効果: 圧負荷肥大心モデルを用いて. 第 64 回日本循環器学会総会. 大阪, 4月.
 - 21) 谷口正幸, 小野寺達之, 関 晋吾, 望月正武. エストロゲンの心臓に対する影響. 第 97 回日本内科学会講演会. 京都, 4月.
 - 22) 関 晋吾, 武田 博, 堀越一昭, 永井 誠, 小野寺達之, 谷口正幸, 望月正武. 虚血再灌流障害により心筋細胞形態の変化—細胞長の進展—が生ずる. 第 64 回日本循環器学会総会. 大阪, 4月.
 - 23) Seki S, Takeda H, Onodera T, Horikoshi K, Nagai M, Taniguchi M, Mochizuki S. Inhibition

of reverse mode of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger by KB-R 7943 reduces Ca^{2+} overload in ischaemia-reperfused rat hearts. XXII Annual Congress of European Society of Cardiology. Amsterdam, Aug.

- 24) Seki S, Takeda H, Horikoshi K, Okazaki F, Nagai M, Onodera T, Taniguchi M, Mochizuki S. Ca handling is altered by inhibition of Na/Ca exchanger in perfused hypertrophied Dahl rat hearts. The 65th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar.
- 25) Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, Nakagawa E, Ohya H, Kanagawa K. A novel vasodilating peptide, ghrelin, from the stomach. The 65th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar.
- 26) Okumura H, Miyazaki S, Sutani Y, Yasuda S, Morii I, Daikoku S, Nonogi H. Improvement of long-term prognosis in diabetic patients treated with percutaneous coronary intervention in stent era. The 65th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Kyoto, Mar.
- 27) 宮崎秀和, 小野寺達之, 岡崎史子, 南 俊郎, 関 晋吾, 谷口正幸, 望月正武. 糖尿病心における左室および右室心筋細胞リモデリングに対するインスリンの効果. 第97回日本内科学会. 京都, 4月.
- 28) Matsuyama A. Intramyocardial transplantation of autologous vascular endothelial cells for treatment of ischemic heart disease. AHA Scientific Conference on Therapeutic Angiogenesis and Myocardial Laser Revascularization. Santa Fe, Jan.

IV. 著 書

- 1) Arino T, Hannan RD (Baker Medical Research Inst), Suzuki K, Rothblum LI (Geisinger Clinic). Regulation of ribosomal DNA transcription during cardiomyocyte hypertrophy. In: Dhala NS, Nagano M, Takeda N. The Hypertrophied heart. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2000. p. 31-40.

糖尿病・代謝・内分泌内科

教授: 田嶋 尚子	糖尿病学, 臨床疫学
助教授: 阪本 要一	糖尿病学
助教授: 横山 淳一	糖尿病学, 内分泌学
助教授: 池本 卓	血液レオロジー, 糖尿病学
講師: 横田 邦信	循環器病学, 糖尿病学
講師: 宇都宮一典	糖尿病学
講師: 佐々木 敬	糖尿病学, 分子遺伝学
講師: 東條 克能	内分泌学

研究概要

I. 糖尿病の疫学とEBMに関する研究

全国で発症した1型糖尿病の生命予後と合併症に関する追跡調査を行い, 1) 全国の死亡率と死因, 地域差や診断年代による変化, 2) 慢性合併症の発症率に影響する医療環境・社会環境因子, 3) 日本人小児糖尿病の家族内集積性, について検討した。また, 埼玉県I町の小学生約300名を対象に, 肥満や動脈硬化症病変の有病率に関する調査と小児肥満に対する介入試験を開始した。

II. 糖尿病の再生医学に関する研究

糖尿病の新しい治療法の開発のため, 再生医学的研究を行った。糖尿病で失われた膵ランゲルハンス島に代わりインスリンを分泌する代理細胞として, 採取が容易で遺伝子移入などの体外操作も行いやすい間葉系前駆細胞を応用した。プロセッシングのための変異を施したヒト・インスリン遺伝子を持つ組換えレトロウイルスを作成し, 間葉系のマウス前脂肪細胞に感染させることでインスリン分泌前脂肪細胞を樹立した。この細胞から分泌される基礎インスリン量は従来報告された代理細胞とほぼ同等であったが, さらにこの細胞の分化を誘導したところ10倍近く増加した。また糖尿病マウスの腹腔内に移植したところ効率よく血糖を下げる事が明らかとなった。以上のことから, 間葉系幹細胞への遺伝子移入と分化誘導が糖尿病における代理細胞治療に有用であることが示唆された。

III. 肥満に関する研究

コロンビア大学, ケンブリッジ大学との共同研究としてBMIと体組成の人種間における比較を行った。従来の基礎代謝換算法を改良し, 徐脂肪体重と年齢, 体重を説明変数とした“個人別基礎代謝量算定法”を作成した。

また、インスリン抵抗性改善薬投与による体脂肪蓄積効果について臨床的および基礎的検討を行った。同様に、他の血糖降下剤投与 (α -glucosidase inhibitor 及び glimepiride) による効果の検討を行った。

IV. 内分泌学と尿酸代謝に関する研究

肥大型ならびに拡張型心筋症患者を対象に心機能と心筋局所におけるウロコルチン (Ucn) 免疫活性の程度との関連について細胞生物学的ならびに分子生物学的研究検討を行った。

ACTH 産生性下垂体腺腫を持つ患者において明らかなクッシング徴候がみられず、血漿 ACTH 値と血清コルチゾール値の解離する。この成因を明らかにする目的で生化学的な解析を試みたところ、生物活性の低い大分子量の ACTH の存在を明らかにした。

また、正常妊娠における血清尿酸値の推移と尿酸代謝に影響を与える腎機能や内分泌機能について、正常妊婦の妊娠中ならびに分娩後の経過において検討した。

V. 脂質代謝とインスリン抵抗性に関する研究

ワシントン大学臨床遺伝学部門との共同研究により、脂肪細胞膜上に存在する脂肪酸輸送担体である Fatty acid transport protein (FATP) 1 と 4 の遺伝子をクローニングした。さらに FATP の働きが脂肪酸代謝及び、肥満・インスリン抵抗性へ与える効果について検討した。

脂肪細胞内のシグナル伝達機構に焦点をあてたインスリン抵抗性の分子生物学的機序の解析では、PKC 系と MAPK 系の 2 つの経路のクロストークを証明した。

高脂血症に関する研究は、糖尿病におけるリポ蛋白の質的变化についての臨床研究を中心に、HDL 受容体ならびに酸化変性 LDL の細胞生物学的意義につき国内外との共同研究を継続中である。

VI. 糖尿病性血管合併症に関する研究

糖尿病性血管障害の研究は分子血管生物学的検討として培養血管平滑筋細胞、メサンギウム細胞を対象とし、糖尿病状態におけるシグナル伝達系の変化を中心に展開している。特に、低分子量 G 蛋白 Rho が動脈硬化ならびに糖尿病性腎症の発症機転に関与することを明らかにした。

臨床栄養学的研究は、糖尿病の食事療法、特に腎症に対する低蛋白食の臨床的有用性の検討を中心課

題としている。低蛋白食の臨床的有用性、蛋白摂取量の評価法につき、教室独自の研究を確立している。

「点検・評価」

I. 疫学と EBM に関する研究

日本における小児糖尿病 (1 型糖尿病) の予後の最新の傾向が明らかにされることが期待される。4 附属病院並びに大学・教室関連病院に通院する糖尿病患者を対象に各種 RCT (Randomized Controlled Trial) を立案中である。

II. 糖尿病の再生医学に関する研究

慈恵大学におけるバイオベンチャー研究事業、および未来開拓研究事業 (JSPS) の一プロジェクトとして再生医学的研究を開始したことは意義深い。国際的に競合する最先端の分野であるので、早期に国際学会及び論文にて発表をめざす。

III. 肥満に関する研究

新たな基礎代謝量算定法から導き出された基礎代謝量は、男女間だけでなく人種間においても普遍的であることを海外との共同研究で証明し、論文に発表した。

IV. 内分泌学と尿酸代謝に関する研究

血管作動性ペプチドであるウロコルチン作用は TNF- α 等の炎症性サイトカインにより修飾されることが示され、代謝異常症と心筋症における共通の病態生理を示唆するもので今後の進展が期待される。

V. 脂質代謝とインスリン抵抗性に関する研究

糖尿病における脂質代謝異常は患者の生命予後と関連するため、そのメカニズムの解明が必要とされる。FATP1, 4 遺伝子の塩基配列を明らかにし、その特許を取得した意義は大きい。さらに FATP1 遺伝子の機能解析を行い 2 つの論文に発表した。

脂肪細胞内シグナル伝達に関する研究は UCSD と共同で行い、その結果は論文に発表した。

VI. 糖尿病性血管合併症に関する研究

糖尿病性血管障害の発症・進展における PKC の意義につき、米国 Joslin Diabetes Center との共同研究を進めている。また神経障害の成因については米国 Wayne State 大学と共同研究を進めており、それぞれ今後の成果が期待される場所である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishibashi K, Imamura T¹⁾, Sharma PM¹⁾, Ugi S¹⁾, Olefsky JM¹⁾ (¹⁾UCSD). The acute and chronic stimulatory effects of endothelin-1 on glucose trans-

- port are mediated by distinct pathways in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 2000; 141(12): 4623-8.
- 2) Ikeda K, Tojo K, Tokudome G, Hosoya T, Harada M, Nakao K (Kyoto Univ). The effects of sarpogrelate on cardiomyocyte hypertrophy. *Life Sci* 2000; 67: 2991-6.
 - 3) Ebisawa T, Kondo I, Masaki E, Hori S, Kawamura M. Capacitative calcium entry is involved in steroidogenesis in bovine adrenocortical fasciculata cells. *J Endocrinol* 2000; 167: 473-8.
 - 4) Gallagher D¹⁾, Hemysfield S¹⁾, Heo M¹⁾ (¹Columbia Univ), Jebb S²⁾, Murgatroyd P²⁾ (²Cambridge Univ), Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3): 694-701.
 - 5) Martin G¹⁾, Nemoto M, Gelman L¹⁾, Geffroy S¹⁾, Najib J¹⁾, Fruchart JC¹⁾, Rovens P¹⁾, de Martinville B¹⁾, Deeb S (Univ Washington), Auwerx J¹⁾ (¹Institut Pasteur). The human fatty acid transport protein-1 (SLC27A1; FATP-1) cDNA and gene: organization, chromosomal localization, and expression. *Genomics* 2000; 66(3): 296-304.
 - 6) Meirhaeghe A¹⁾, Martin G¹⁾, Nemoto M, Deeb S (Univ Washington), Cottel D¹⁾, Auwerx J¹⁾, Amouyel P¹⁾, Helbecque N¹⁾ (¹Institut Pasteur). Intronic polymorphism in the fatty acid transport protein 1 gene is associated with increased plasma triglyceride levels in a French population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5): 1330-4.
 - 7) Asao K. Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia. *British J Surg* 2000; 87: 328-37.
 - 8) Ikeda K, Tojo K, Tokudome G, Akashi T, Hosoya T, Harada M, Nakagawa O, Nakao K (Kyoto Univ). Possible involvement of endothelin-1 in cardioprotective effects of benidipine. *Hypertens Res* 2000; 23: 491-6.
 - 9) 林 知子, 東條克能. 妊娠時における尿酸代謝に関する研究. *痛風と核酸代謝* 2000; 24: 15-23.
 - 10) 浅尾啓子, 松島雅人, 佐野浩斎, 縣 俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子. 糖尿病患者における Quality of Life 評価の試み第 1 報一質問票の信頼性及び妥当性の評価一. *糖尿病* 2000; 43(12): 1085-91.
 - 11) 佐野浩斎, 浅尾啓子, 松島雅人, 縣 俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子. 糖尿病患者における Quality of Life 評価の試み第 2 報一合併症が Quality of Life に与える影響一. *糖尿病* 2000; 44(1): 57-62.
 - 12) 寺島正浩, 坂本敬子, 丸山道彦, 阪本要一, 小林正之, 谷口幹太, 村川祐一, 田嶋尚子. 感染性動脈瘤を合併したと思われる 2 型糖尿病の 1 例. *糖尿病* 2000; 43: 313-7.
 - 13) 上原 好, 宇都宮一典, 蒲池桂子, 谷口幹太, 寺島正浩, 横田太持, 蔵田英明. 糖尿病性腎症患者における摂取蛋白量の簡易指標の検討. *日本病態栄養学会誌* 2001; 3: 51-8.
 - 14) 田村忠司, 川口良人, 東條克能, 太田 真, 杉本健一, 細谷龍男. 心疾患合併透析患者の至適体重評価における心臓超音波ドップラ法の有用性. *日透析医学会誌* 2000; 33: 1409-6.
 - 15) 池田恵一, 東條克能, 徳留悟朗, 太田 真, 杉本健一, 田村忠司, 細谷龍男, 望月正武, 河上牧夫, 沖 隆, 原田昌樹, 中川 修, 伊藤 裕, 斎藤能彦, 中尾一和(京大). 心筋症における Urocortin の発現と病態との関連. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2000; 11: 9-14.
 - 16) 鈴木政登¹⁾, 穂積典子¹⁾, 清水桃子¹⁾, 高尾 匡¹⁾, 町田勝彦 (¹臨床検査医学), 木村真規(早大), 中家優幸, 真柄直郎, 森 豊. 腎の機能的・組織形態学的所見および糖・脂質代謝におよぼす運動と食事療法の比較一ヒト 2 型糖尿病モデル OLETF ラットを用いた研究一. *体力科学* 2000; 49(3): 103-18.
 - 17) 小宮秀明¹⁾, 稲葉由子¹⁾ (¹宇都宮大), 森 豊, 横瀬琢男(松下東京健康管理センター), 横山淳一, 池田義雄(タニタ体重科学研究所). インスリン遅延過剰分泌と内臓脂肪蓄積との関連性. *肥満研* 2000; 6(2): 179-84.

II. 総 説

- 1) 森 豊. OLETF ラットの肥満の特性. *肥満研* 2000; 6(2): 151-6.
- 2) 森 豊. 糖尿病モデル動物からみた望ましい食餌療法. *糖尿病* 2000; 43(12): 1025-7.
- 3) 佐々木敬. 治療へのアプローチ, インスリン製剤一開発と治療法の進歩. *日内会誌* 2000; 89(8): 54-60.
- 4) 田嶋尚子. UKPDS-NIDDM の多施設長期大規模試験. *Annu Rev 内分泌, 代謝* 2000; 40-5.
- 5) 田嶋尚子. 軽症糖尿病: 予防と治療. *朝日新聞医療セミナー* 2000: 25-43.
- 6) 田嶋尚子. EBM は糖尿病診療をどう変えるか. *EBM ジャーナル* 2000; 1: 557-60.
- 7) 田嶋尚子, 西村理明. 糖尿病のエビデンスをどう検索し, どう活用するか. *臨床医* 2000; 10: 2147-50.
- 8) 宇都宮一典. 1 型糖尿病の管理における超速効型インスリンの意義の検討. *Diabetes Fronti* 2000; 12: 29-32.
- 9) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症の病態栄養と食事療法. *日本病態栄養学会誌* 2001; 3: 44-56.

III. 学会発表

- 1) Sakamoto Y, Sakamoto N, Ikeda Y¹⁾, Nisizawa M¹⁾ (Tanita Institute), Hemysfield S (Columbia Univ). Clinical usefulness of segmental bioelectrical impedance analysis. Annual Meeting of the North American Association for the Study of Obesity. California, Oct. [Obes Res 2000; 8(sup. 1): 111S]
- 2) Utsunomiya K, Yokota T, Taniguchi K, Tareshima M, Kurata H. Contribution of geranylgeranylation of small G protein to the expression of TGF- β in the mesangial cells exposed to high glucose. 60th annual meeting of American Diabetes Association. San Antonio, June. [Diabetes 2000; 49(Suppl. 1): A158]
- 3) Mori M, Komiya H¹⁾, Kurokawa S (Tohoku Univ), Inaba Y¹⁾ (Utsunomiya Univ), Yokoyama J, Tajima N, Ikeda Y (Tanita Institute). Activation of PPARalpha up regulated uncoupling protein mRNA levels and reduced body weight gain in genetically obese Hyperglycemic OLETF rats. 60th annual meeting of American Diabetes Association. San Antonio, June. [Diabetes 2000; 49 (Suppl. 1): A440]
- 4) Ishibashi K, Imamura T¹⁾, Sharma PM¹⁾, Ugi S¹⁾, Olefsky JM¹⁾ (UCSD). Chronic endothelin-1 treatment leads to heterologous desensitization of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. 17th International Diabetes Federation Congress. Mexico City, Nov.
- 5) Ishibashi K, Imamura T¹⁾, Sharma PM¹⁾, Ugi S¹⁾, Olefsky JM¹⁾ (UCSD). The acute and chronic stimulatory effects of endothelin-1 on glucose transport are mediated by distinct pathways in 3T3-L1 adipocytes. 17th International Diabetes Federation Congress. Mexico City, Nov.
- 6) Ishibashi K, Imamura T¹⁾, Sharma PM¹⁾, Ugi S¹⁾, Olefsky JM¹⁾ (UCSD). Chronic endothelin-1 treatment leads to heterologous desensitization of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. 60th Annual Meeting of American Diabetes Association. San Antonio, June. [Diabetes 2000; 49(Suppl. 1): A330]
- 7) Katoh S, Mori Y, Yokoyama J, Tajima N. Effect of troglitazone on obesity in wister rats with high-fat high-sugar feeding. 60th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Antonio, June. [Diabetes 2000; 49 (Suppl. 1): A404]
- 8) Katoh S, Hata S, Matsushima M, Inoue Y (Inoue Clinic), Yokoyama J, Tajima N. Efficacy of epalrestat on variation of fasting blood glucose level in insulin-treated diabetic patients. 36th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Jerusalem, Sept. [Diabetologia 2000; 43(Suppl. 1): A50]
- 9) Yamasaki Y, Sasaki T, Fujimoto K, Nemoto M, Eto Y, Tajima N. Ex vivo engineering of adipocytes for insulin deliver system. 60th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Antonio, June. [Diabetes 2000; 49 (Suppl.1): A450]
- 10) 阪本要一, 坂本敬子, 池田義雄¹⁾, 深山知子¹⁾, 西澤美幸¹⁾, 佐藤 等¹⁾ (タニタ研究所). 体組成, 年齢を考慮した個人別基礎代謝量算定の試み. 第21回日本肥満学会. 名古屋, 10月. [日本肥満学会誌 2000; 6(sup.): 106]
- 11) 田嶋尚子. 「臨床薬理試験の Pharmacodynamic Endpoint(薬力学的エンドポイント): 有効性, 安全性の挿入をめざして」糖尿病の大規模臨床試験の立場から. 第21回日本臨床薬理学会年会. 札幌, 9月.
- 12) 宇都宮一典. (ランチョンセミナー)糖尿病性腎症におけるインスリン療法の在り方. 第15回日本糖尿病合併症学会. 東京, 10月.
- 13) 森 豊. (パネルディスカッション)生活習慣病へのアプローチ. 第43回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2000; 43(sup.): S-33]
- 14) 森 豊, 黒川修行(東北大), 小宮秀明(宇都宮大), 横山淳一, 田嶋尚子, 池田義雄 (タニタ体重科学研究所). トログリタゾン, グリベンクラミドの脂肪組織 TNF- α mRNA 発現量に及ぼす影響. 第43回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2000; 43 (sup.): S-274]
- 15) 山本純子, 景山 茂, 根本昌実, 佐々木敬, 桜井達也, 石橋健一, 三村 明, 相原一夫, 横田邦信, 田嶋尚子. PPAR γ 2 遺伝子変異とインスリン抵抗性との関連グルコースクランプ法による検討. 第43回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2000; 43 (sup.): S-139]
- 16) 根本昌実, 佐々木敬, 山前浩一郎, 藤本 啓, 衛藤義勝, 田嶋尚子. インスリン抵抗性状態における Fatty acid transport protein 4 を介した脂肪酸代謝異常. 第43回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5月. [糖尿病 2000; 43(sup.): S-243]
- 17) 畑 章一, 森 豊, 小宮秀明(宇都宮大), 横山淳一, 田嶋尚子, 池田義雄(タニタ体重科学研究所). 蔗糖負荷後のインスリン分泌に及ぼすナテグリニドの急性効果—インスリンの遅延過剰分泌を示す OLETF

- ラットを用いた検討一. 第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月. [糖尿病 2000; 43(sup.): S-272]
- 18) 坂本敬子, 鶴岡 明, 阪本要一, 小林正之, 丸山道彦, 田嶋尚子. 高齢糖尿病患者における血糖自己測定の有用性. 第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月. [糖尿病 2000; 43(sup.): S221]
- 19) 山前浩一郎, 佐々木敬, 藤本 啓, 根本昌実, 衛藤義勝, 田嶋尚子. 脂肪細胞の ex vivo 遺伝子操作によるインスリン分泌. 第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月. [糖尿病 2000; 43(sup.): S-189]
- 20) 藤本 啓, 佐々木敬, 山前浩一郎, 根本昌実, 衛藤義勝, 田嶋尚子. Cell engineering による異所性インスリンの細胞内輸送. 第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月. [糖尿病 2000; 43(sup.): S-189]

IV. 著 書

- 1) 田嶋尚子. 糖尿病性腎症における降圧治療—ACE 阻害薬の有効性—Antihypertensive Therapy for Diabetic Nephropathy—Effect of ACE Inhibitor—. 最新の疾患別治療マニュアル 10 巻. 東京: 日本メディス, 2000. p. 1-3.
- 2) 田嶋尚子. 健康管理のとびらをひらく No. 39. 2000. p. 1-36.
- 3) 東條克能. 内分泌・代謝疾患. 橋本隆男編. 薬学生のための疾患と病態生理. 東京: 廣川書店, 2001. p. 221-47.

V. その他

- 1) 栗山源慎, 赤司俊彦, 横田太持, 蔵田英明, 田嶋尚子, 東條克能. 非機能性下垂体腫瘍を合併したクッシング症候群の一例. ホルモンと臨 2000; 48: 131-5.
- 2) 岡 瑞穂, 赤司俊彦, 蔵田英明, 田嶋尚子, 東條克能. 腹部 CT が診断上有効であり, 内科的治療により軽快した急性巣状細菌性腎炎の一例. 腎と透析 2000; 48: 577-80.
- 3) 坂本昌也, 東條克能, 赤司俊彦, 宇都宮一典, 田嶋尚子, 神尾正己. 巨大な下垂体腺腫, 慢性甲状腺炎を合併し, 甲状腺乳頭癌術後に急激な低 Na 血症を呈した 2 次性副腎皮質機能低下症の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 2000; 11: 245-51.
- 4) 赤司俊彦, 東條克能, 神尾正己, 浅羽宏一, 橋本浩三, 田嶋尚子. 下垂体腺腫摘出後 15 年目に ACTH とコルチゾールの解離を認め, 続発性副腎皮質機能低下症を呈した 1 女性例. ホルモンと臨 2001; 49: 193-7.
- 5) 染谷泰寿, 東條克能, 神尾正己, 松平 透, 赤司俊彦, 蔵田英明, 田嶋尚子. 海綿静脈洞血中 ACTH/PRL 値の C/P 比による評価が下垂体病変の局在診断に有用であったクッシング病の一例. ホルモンと臨 2001; 49: 299-302.

血液・腫瘍内科

- | | |
|-------------------|-------------|
| 教授: 小林 正之 | 血液病学 |
| 助教授: 溝呂木ふみ | 血液病学 |
| 助教授: 山田 尚
(兼任) | 血液病学, 分子腫瘍学 |
| 講師: 薄井 紀子 | 血液病学, 癌化学療法 |
| 講師: 岩瀬さつき | 血液病学, 分子腫瘍学 |
| 講師: 小林 直 | 臨床腫瘍学 |
| 講師: 片山 俊夫 | 血液病学, 幹細胞移植 |
| 講師: 山崎 泰範 | 血液病学 |
| 講師: 海渡 健
(兼任) | 血液病学, 造血環境 |

I. 悪性腫瘍に対する化学療法に関する研究 (多施設共同研究 I を含む)

造血器悪性腫瘍および癌化学療法に関する臨床研究および基礎研究を実施している。

臨床研究では, 急性骨髄性白血病および多発性骨髄腫に対する当科独自の protocol study を行い, 治療効果とその背景について研究している。他の腫瘍系では多施設共同の protocol や, 新抗癌剤の第 I 相, 第 II 相試験を行っている。さらに, 慢性骨髄性白血病, 急性白血病, リンパ腫等に対する造血幹細胞移植の有用性の検討も研究テーマとしている。

基礎研究としては, 1) 樹立癌細胞株を用いた抗癌剤の抗腫瘍効果の増強機構, および多剤耐性機構の研究, 2) 発癌・癌抑制についての分子生物学的研究, 3) in vivo 研究として実験白血病における化学療法時の高圧酸素の影響についての研究を行っている。(西新橋グループ)

II. 難治性白血病細胞株を用いた薬剤耐性機構の分子生物学的研究

急性骨髄性白血病の治療成績は近年著明に向上したが, 従来の治療法が全く無効な治療抵抗性白血病が存在する。また白血病細胞に認められるある種の染色体異常が予後不良因子であることも良く知られている。

そこで難治性白血病患者の芽球より新たに白血病細胞株を樹立し, 薬剤抵抗性機構の分子生物学的検討を現在実施中である。

1) 白血病細胞株 JAM911: M5 の複雑な染色体異常を有する芽球から樹立。細胞表面のマーカー検索では単球性の性質を示す。各種サイトカイン受容体の発現が確認されており, さらに M-CSF の

mRNA を認める。

2) 白血病細胞株 JAS-R: M7 の芽球から樹立。細胞表面のマーカー検索では HLA-DR, CD41, CD33, CD61 が陽性である。PCR にて c-mpl の発現も確認され、巨核芽球性であるが増殖に TPO などを必要としない。

3) インターフェロン (IFN) 耐性白血病細胞株 (Daudi-res) の樹立: 以前より IFN の細胞増殖抑制機構の研究をおこなってきているが、IFN 耐性細胞株を樹立したので、耐性に重要な遺伝子の検討を行なっている。その一つとして IRF およびそれによって発現調節される遺伝子群であることを既に報告した。現在さらにキーとなる遺伝子を究明すべく PCR および DNA micro-array 法を用い感受性株と耐性株の間に発現量の差を認める遺伝子を探索中である。(青戸グループ)

III. 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の効果に関する研究

1) 健康人を対象に G-CSF (レノグラスタム) を 2, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (分 2) 5 日間投与し、末梢血への幹細胞動員効果を検討した。その結果、5, 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ において高い末梢血幹細胞動員効果が認められ、かつ重篤な副作用を認めないとの結論を得た。

2) 非ホジキンリンパ腫に対する biweekly CHOP と high-CHOP 療法における G-CSF 投与時の末梢血への幹細胞動員効果を比較し、末梢血幹細胞動態は併用する化学療法の治療強度により異なることを報告した。(狛江グループ)

IV. エトポシドの細胞周期への影響に関する研究

エトポシドは低濃度では G2 期への集積がみられ、高濃度では早期より DNA の合成抑制が観察された。また、この薬理作用に c-myc 遺伝子の発現低下と p21 遺伝子の誘導が関与していた。(狛江グループ)

V. 他施設共同研究 II

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

VI. 急性非リンパ球性白血病の治療成績の向上に関する研究

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行っている。ハイリスク AML で良好な成績が得られているが、特に ATRA 治療後の急性前骨髄球性白血病 23 例に実施した地固め療法としての G-CSF プライミング療法では最長観察期間 9 年で 90.6% の無病生存率が得られており、期待される治療戦略として、現在も症例を重ね検討中である。(柏グループ)

VII. HBV キャリアー造血器悪性腫瘍患者の化学療法後肝炎増悪に関する研究

HBV キャリアーの造血器悪性腫瘍患者に化学療法を施行した場合、回復期に肝炎の増悪を認めることが良く経験される。その予防処置としてインターフェロン投与が有効であることを報告してきたが、新たに逆転写酵素阻害剤であるラミブジンの肝炎増悪予防効果について現在検討中であり、良好な成績が得られている。(柏グループ)

VIII. 移植関連 thrombotic micro-angiopathy (TMA) に関する研究

TMA は致死率の高い重篤な移植関連合併症であり、早期診断・早期治療が必要である。しかしその病態は未だ明確ではなく、確実な早期診断法も確立されていない。われわれは TNF- α , IFN- γ 等の各種サイトカインならびに tPA, TAT, thrombomodulin (TM) 等の分子マーカーを検討し、TM が早期診断に有用であることを報告した。現在生検組織病理像とこれらマーカーとの関連を検討し、病態生理の究明と治療法の確立を目指している。(柏グループ)

「点検・評価」

血液・腫瘍内科は慈恵附属 4 病院に既存した別々の血液研究グループが 2000 年 4 月に合同合併して誕生した新しい内科である。各研究グループの生い立ちには各々別ではあるが、その主たる研究テーマは豊富な臨床例を主軸とした臨床研究であり、また血液より容易に得られる研究素材を駆使した基礎研究である。

臨床研究の主体は造血器悪性腫瘍に対する多剤併用化学療法による寛解・無病生存率のさらなる成績向上にある。西新橋グループでは急性骨髄性白血病・多発性骨髄腫を対象に、また柏グループでもハイリスクの急性骨髄性白血病を対象に独自の protocol study を実施し、良好な成績を報告している。しかし、造血器悪性腫瘍に対する標準的治療法の確立

には集学的研究が必須であり、西新橋グループは Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) の、また青戸・狛江グループでは Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の多施設共同研究に参画している。

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

基礎研究では青戸グループにより樹立された難治性白血病患者からの 2 種類の白血病細胞株は、今後抗癌剤に対する薬剤耐性機構の分子生物学的研究に向けて大きな成果が期待される。またインターフェロン耐性遺伝子の解析は白血病遺伝子治療の基礎研究となる研究テーマであり、今後の進展が期待される。

狛江グループの実施した G-CSF 投与による末梢血への幹細胞動員効果の検討は、世界的に末梢血幹細胞移植が造血幹細胞移植の主流となっている今日、必ず実施しなければならない基礎研究であり、その価値は大きい。

当内科は慈恵附属 4 病院の血液研究グループが大同合併し発足してからまだ 1 年である。各々の研究グループはまた個々の歴史的特徴を有しており、お互いに切磋琢磨し、刺激しあって融和し、さらに 250 床という日本有数の血液疾患病床を共有して、今後さらなる発展を遂げるものと確信している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama M, Asai O, Kuraishi Y, Urashima M, Hoshi Y, Sakamaki H, Yabe H, Furukawa T, Yamada O, Mizoguchi H, Yamada H. Shortening of telomeres in recipients of both autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 441-7.
- 2) Akizuki S, Mizorogi F, Inoue T, Sudo K, Ohnishi A. Pharmacokinetics and adverse events following 5-day repeated administration of lenograstim, a recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, in healthy subjects. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 939-46.
- 3) Dawson HD¹⁾, Yamamoto Y¹⁾, Zolfaghari R¹⁾, Rosales FJ¹⁾, Dietz J¹⁾, Shimada T, Li N-q¹⁾, Ross

AC¹⁾ (Pennsylvania State Univ). Regulation of Hepatic Vitamin A Storage in a Rat Model of Controlled Vitamin A Status during Aging. *J Nutr* 2000; 130: 1280-6.

- 4) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Ohno T, Yamada H. Concentration-dependent variable effects of etoposide on the cell cycle of CML cells. *Anticancer Res* 2000; 20: 3105-10.
- 5) Furukawa Y, Iwase S, Kikuchi J, Terui Y, Nakamura M, Kano Y, Matsuda M. Phosphorylation of Bcl-2 protein by CDC2 kinase during G2/M phases and its role in cell cycle regulation. *J Biol Chem* 2000; 275: 21661-7.
- 6) Furukawa Y, Kikuchi J, Nakamura M, Iwase S, Yamada H, Matsuda M. Lineage-specific regulation of cell cycle control gene expression during haematopoietic cell differentiation. *Br J Haematol* 2000; 110: 663-73.
- 7) Itoh K, Ohtsu T, Sasaki Y, Ogura M, Morishima Y, Kasai M, Chou T, Yoshida K, Ohno T, Mizorogi F, Uike N, Sai T, Taniwaki M, Ikeda S, Tobinai K. Randomized comparison of mobilization kinetics of circulating CD34+ cells between biweekly CHOP and dose-escalated CHOP with the prophylactic use of lenograstim (glycosylated rHuG-CSF) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 521-32.
- 8) Kaito K, Otsubo H, Ogasawara Y, Shimada T, Kasama K, Yahagi Y, Asai O, Usui N, Kobayashi M. Severe aplastic anemia associated with chronic natural killer cell lymphocytosis. *Int J Hematol* 2000; 72: 463-5.
- 9) Nakada S, Kawano T, Saito-Akita S, Iwase S, Horiguchi-Yamada J, Ohno T, Yamada H. MEK and p38MAPK inhibitors potentiate TNF-alpha induced apoptosis in U937 cells. *Anticancer Res* 2001; 21: 167-71.
- 10) Tani K¹⁾, Murphy WJ¹⁾, Chertov O¹⁾, Salcedo R¹⁾, Koh CY¹⁾, Utsunomiya I¹⁾, Funakoshi S, Asai O, Herrmann SH¹⁾, Wang JM¹⁾, Kwak LW¹⁾, Oppenheim JJ¹⁾ (NCI-FRDC, NIH, USA). Defensive act as potent adjuvants that promote cellular and humoral immune responses in mice to a lymphoma idotype and carrier antigens. *Int Immunol* 2000; 12: 691-700.
- 11) Yamada Y, Aiba K, Horikoshi N, Hanai M, Uno S, Osawa H, Takahashi S, Ito Y. Pilot study of continuous low-dose 5-fluorouracil and cisplatin (FP regimen) for the treatment of metastatic

- breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2000; 5: 18-21.
- 12) 細田孝子, 海渡 健, 平松明子, 高須寛子, 堀口久孝, 田崎雅子, 吉田美雪, 山口美英子, 吉川 文, 八子ほなみ, 小林 清, 栗原悦子, 森田信子, 小池 優, 相曾正義, 真柄直郎, 小林正之. 末梢血にて有核赤血球が検出された症例の臨床的検討. *日本検査血液学会誌* 2000; 1: 209-15.
 - 13) 稲本幸雄. ヒト大腸癌細胞株を用いた Interleukin-2 による 5-fluorouracil の抗腫瘍効果増強機序の検討. *慈恵医大誌* 2000; 115: 481-91.
 - 14) 岩瀬さつき, 高原 忍, 関川哲明, 伊藤 潔, 中田秀二, 山崎泰範, 山田順子, 小林正之, 山田 尚. マクログロブリン血症を呈した全身播種の MALT リンパ腫. *臨血* 2000; 41: 1183-8.
 - 15) 香取美津治, 浅井 治, 薄井紀子, 矢野真吾, 加藤明德, 倉石安庸. 成人難治性白血病に対する造血幹細胞移植法に関する研究. *慈恵医大誌* 2000; 115: 347-67.
 - 16) 増岡秀一, 佐野公司, 大坪寛子, 西脇嘉一, 片山俊夫, 小林正之. 汎血球減少症, 肝機能障害など多彩な合併症を有し, 抗甲状腺剤のみで病態が改善した甲状腺機能亢進症. *臨血* 2000; 41: 1226-30.
 - 17) 長峰 守, 薄井紀子, 土橋史明, 青山辰夫, 浅井 治, 倉石安庸. 再発, 治療抵抗性の成人急性白血病に対する Mitoxantrone・Cytosine Arabinoside 大量療法—salvage 療法としての有用性の検討—. *慈恵医大誌* 2000; 115: 401-16.
 - 18) 大澤 浩, 相羽恵介, 松原敏樹. 局所進行食道癌に対する化学放射線療法の比較検討—cisplatin の投与方法について—. *慈恵医大誌* 2000; 115: 535-47.
 - 19) 宇野真二. 大腸癌治療におけるフッ化ピリミジン系薬剤の治療効果予測因子の検討—チミジル酸合成酵素を標的とした生化学的, 分子生物学的アプローチ—. *慈恵医大誌* 2000; 115: 147-60.
 - 20) 大澤 浩, 稲本幸雄, 相羽恵介, 堀越 昇, 山下 孝, 植田 守, 松原敏樹. 局所進行食道癌に対する cisplatin 単回投与, 5-fluorouracil 持続静注と放射線による術前複合療法. *日化療会誌* 2000; 48: 341-6.
 - 21) 杉山勝紀, 相羽恵介, 宇野真二, 水沼信之, 倉石安庸. 大腸癌における 5-fluorouracil の至適投与様式の検討. *慈恵医大誌* 2000; 115: 583-96.
 - 22) 薄井紀子, 二階堂孝, 香取美津治, 武井 豊, 笠間絹代, Jaffe ES. 喉頭に発生した MALT リンパ腫. *臨血* 2000; 41: 601-6.
 - 23) 薄井紀子, 土橋史明, 浅井 治, 矢野真吾, 加藤明德, 大澤 浩, 宇野真二, 香取美津治, 長峰 守, 矢萩裕一, 山口祐子, 齋藤 健, 笠間絹代, 武井 豊, 荻原朝彦, 山崎博之, 小林 直, 田嶋尚子, 小川一誠, 倉石安庸. 成人急性骨髄性白血病の寛解導入療法における Daunorubicin の役割. *癌と化療* 2000; 27: 1152-9.

II. 総 説

- 1) 小林正之. 特発性血小板減少性紫斑病の治療戦略. *臨成人病* 2000; 30: 1711-5.
- 2) 薄井紀子. 外来癌化学療法の自己管理. *臨成人病* 2000; 30: 1071-5.
- 3) 小林 直, 藤井常宏, 山崎博之, 大川 豊, 稲垣治郎, 倉石安庸. 進行・再発乳癌の治療: 化学療法-薬物療法の副作用対策. *日臨* 2000; 58(Suppl): 298-310.
- 4) 小林 直, 山崎博之, 平野明夫, 荻原朝彦, 藤井常宏, 小笠原勇人, 宇野真二, 吉田和彦, 永田 徹, 内田賢, 兼平千裕, 倉石安庸. 乳癌診療の最前線: 化学療法—Neoadjuvant Chemotherapy. *癌の臨* 2000; 46: 741-8.
- 5) 海渡 健, 大坪寛子, 柴 孝也. 慢性腎不全のすべて, 長期透析合併症・偶発症の病態と治療. *HTLV-1. 腎と透析* 2000; 49: 881-4.
- 6) 杉山勝紀, 相羽恵介, T 細胞性不全と日和見感染. *治療* 2000; 82: 748-81.

III. 学会発表

- 1) Matsuura T, Masaki T, Hasumura S, Shimada T, Nagamori S. Retinoic acid mediates down-regulation of albumin production in human hepatocellular carcinoma cell line FLC4. 2000 FASEB Summer Research Conference on Retinoids. Colorado, July.
- 2) Usui N, Dobashi N, Maki N, Kasama K, Asai O, Osawa H, Uno S, Takei Y, Yahagi Y, Shimada T, Kaito K, Kobayashi T, Kobayashi M. Role of oral etoposide in a 6-drug combination chemotherapy for aggressive lymphoma. 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology. San Francisco, Dec.
- 3) Asai O, Yano S, Kato A, Watanabe H, Nagamine M, Katori M, Yahagi Y, Dobashi N, Usui N, Kobayashi M. Adding busulfan with cyclophosphamide-total body irradiation as preparative regimen for allogeneic transplantation reduced relapse rate in myeloid leukemia. 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology. San Francisco, Dec. [*Blood* 2000; 96: 327b]
- 4) 大澤 浩, 宇野真二, 荻原朝彦, 平野明夫, 山崎博之, 薄井紀子, 小林 直, 倉石安庸, 田嶋尚子. 高度進行食道癌に対する化学放射線療法の検討. 第 97 回内科学会総会. 京都, 4月.
- 5) 小林 直, 山崎博之, 薄井紀子, 平野明夫, 荻原朝彦, 小笠原勇人, 内田 賢, 兼平千裕, 浅尾啓子, 倉石安庸. シンポジウム 2: 乳癌治療手術後の adjuvant CMF 療法の有用性. 第 8 回日本乳癌学会総会. 横浜,

- 5月。
- 6) 浅井 治, 小林 直, 加藤明德, 矢野真吾, 渡辺 浩, 香取美津治, 長峰 守, 矢萩裕一, 山崎博之, 平野明夫, 荻原朝彦, 小笠原勇人, 宇野真二, 市場 保, 倉石安庸。当科における乳癌の造血幹細胞移植併用大量化学療法。第8回日本乳癌学会総会。横浜, 5月。
- 7) 宇野真二, 小林 直, 山崎博之, 薄井紀子, 平野明夫, 稲本幸雄, 小笠原勇人, 大澤 浩, 武井 豊, 山口祐子, 笠間絹代, 牧 信子, 倉石安庸。濃厚な前治療歴を有する再発乳癌症例に対する docetaxel の抗腫瘍効果の検討。第8回日本乳癌学会総会。横浜, 5月。
- 8) 細田孝子, 海渡 健, 小池 優, 栗原悦子, 小林 清, 堀口久孝, 相曾正義, 真柄直郎, 小林正之。末梢血への有核赤血球出現症例の臨床的検討。第1回日本検査血液学会総会。東京, 7月。
- 9) 平野明夫, 山崎博之, 小笠原勇人, 宇野真二, 大沢浩, 佐藤哲夫, 小林 直, 杉山勝紀, 水沼信之, 相羽恵介。進行肺癌に対する塩酸イリノテカンと UFT 併用の臨床第1相試験。第38回日本癌治療学会総会。仙台, 9月。
- 10) 大坪寛子, 小笠原洋治, 海渡 健, 片山俊夫, 牧 信子, 薄井紀子, 小林正之。好酸球増多症22例における病態と予後の臨床的検討。第117回成医会総会。東京, 10月。
- 11) 薄井紀子, 土橋史明, 浅井 治, 矢野真吾, 渡辺 浩, 大澤 浩, 宇野真二, 武井 豊, 山口祐子, 齋藤 健, 笠間絹代, 宇野澤俊夫, 山口 賢, 海渡 健, 島田 貴, 小林正之。成人急性骨髄性白血病に対する Double-7 療法。第42回日本臨床血液学会総会。倉敷, 11月。
- 12) 香取美津治, 浅井 治, 薄井紀子, 加藤明德, 渡辺 浩, 長峰 守, 矢萩裕一, 小笠原洋治, 笠間絹代, 荻原朝彦, 船越 哲, 牧 信子, 小林 直, 星 順隆, 小林正之。白血病に対する同種造血幹細胞移植後の再発症例における検討。第42回日本臨床血液学会総会。倉敷, 11月。
- 13) 武井 豊, 薄井紀子, 土橋史明, 浅井 治, 牧 信子, 大澤 浩, 宇野真二, 荻原朝彦, 大坪寛子, 海渡 健, 島田 貴, 小林 直, 小笠原勇人, 三原大佳, 笠間絹代, 小林正之。高齢者急性白血病の治療戦略と問題点—自験54症例の検討—。第42回日本臨床血液学会総会。倉敷, 11月。
- 14) 中田秀二, 山崎泰範, 伊藤 潔, 関川哲明, 高原 忍, 山田順子, 山田 尚, 岩瀬さつき, 小林正之。非定型抗酸菌で発症した骨髄異形成症候群の1例。第42回日本臨床血液学会総会。倉敷, 11月。
- 15) 高原 忍, 伊藤 潔, 関川哲明, 中田秀二, 山崎泰範, 岩瀬さつき, 小林正之。t(9;12) を検出した慢性骨髄増殖性疾患の1例。第42回日本臨床血液学会総会。倉敷, 11月。
- 16) 福味禎子, 渡邊 浩, 野里明代, 溝呂木ふみ, 小林正之。ロイコボリン救援と血液吸着により救命しえた MTX 中毒の1例。第42回日本臨床血液学会総会。倉敷, 11月。
- 17) 片山俊夫, 西脇嘉一, 増岡秀一, 小林正之。高齢者急性骨髄性白血病に対する G-CSF priming 化学療法の検討。第42回日本臨床血液学会総会。倉敷, 11月。
- 18) 増岡秀一, 西脇嘉一, 片山俊夫, 小林正之。Hydroxyurea 単独投与後の併用化学療法で初回治療により完全寛解が得られた白血球数 $21 \text{ 万}/\mu\text{l}$ の AML の1例。第42回日本臨床血液学会総会。倉敷, 11月。
- 19) 浅井 治, 加藤明德, 矢野真吾, 渡辺 浩, 長峰 守, 香取美津治, 矢萩裕一, 星 順隆, 薄井紀子, 小林正之。同種骨髄採取における採取容量と細胞濃度との相関。第23回日本造血細胞移植学会総会。京都, 12月。
- 20) 西脇嘉一, 増岡秀一, 片山俊夫, 神谷昌弓, 小林正之。生着不全の原因にドナーHLA に対する同種抗体の関与が考えられ, 抗体の陰性化とともにドナー造血の生着を認めた HLA1 座不一致同種骨髄移植症例。第23回日本造血細胞移植学会総会。京都, 12月。

IV. 著 書

- 1) 溝呂木ふみ。貧血, 出血傾向。中村正夫, 佐野隆志, 田中由紀子編。ナースに必要な臨床検査マニュアル。新訂版。東京: 学習研究社, 2000。p.180-7。
- 2) 薄井紀子。急性骨髄性白血病 Double-7 寛解導入療法 (入院)。古江 尚編。実践・癌化学療法別副作用対策。大阪: メディカルレビュー社, 2000。p.177。
- 3) 小林 直, 浅井 治。血液・造器器疾患。橋本信也編。最新内科疾患事典。東京: 照林社, 2000。p.242-74。
- 4) 西脇嘉一。急性白血病。浅野茂隆監修。白血病といわれたら。増補改訂版。東京: 全国骨髄バンク推進連絡協議会, 2001。p.13-26。

V. その他

- 1) 小林 直, 山口 賢, 永田真一, 細谷 工, 松本孝治, 入江是明, 尾尻博也, 中川清隆, 二村 聡。鼻腔内腫瘍を初発症状とし, 髄外性形質細胞腫と多発性骨髄腫の鑑別が困難であった1症例。臨成人病1999; 29: 1709-23。
- 2) 山根建樹, 加藤弘之, 中村 真, 石井隆幸, 古谷 徹, 新谷 稔, 小林正之。食道の打ち抜き様潰瘍と下部腸管の多発性アフタがみられたパーチェット病疑診の1例。治療2001; 83: 183-6。
- 3) 小林 直, 田島知郎, 徳田 裕, 佐伯俊昭。座談会: 乳癌の化学療法。Prog Med 2000; 20: 1087-98。
- 4) 薄井紀子。AゾーンMR研修テキスト: 成人急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia) —診断から治療まで。東京: ファーマインターナショナル, 2000。

pt. 1: 1-43, pt. 2: 1-20.

- 5) 笠間絹代, 薄井紀子. 病気に負けないために知っておくこと: 非ホジキンリンパ腫. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2000. p. 1-12.

呼 吸 器 内 科

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

研 究 概 要

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

細胞の増殖や分化において重要な役割をなす三量体 G 蛋白質のファミリーの 1 つである Galpha12 および Galpha13 蛋白による, matrix metalloproteinase 遺伝子の発現におよぼす影響を, NIH/3T3 細胞を用い検討した。転写因子である matrix metalloproteinase-2 遺伝子の発現は, p53 依存性に転写レベルで減弱した。

II. Poly ADP-ribosyltransferase による matrix metalloproteinase-1 遺伝子の発現亢進のメカニズム解明

慢性肺気腫症の原因の 1 つと考えられているオキシダントによる細胞障害において, 活性が亢進する DNA 修復酵素である poly ADP-ribosyltransferase は, matrix metalloproteinase-1 遺伝子の発現を転写レベルで亢進させることが報告されている。

慢性肺気腫症の病態の形成に関与するレチノイン酸の細胞内シグナルとの関連に焦点を当てながら, そのメカニズムを, 検討している。

III. 日本人の嚢胞性線維症患者における CFTR 遺伝子変異の解析

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) は cAMP 依存性の Cl⁻チャネル CFTR をコードする遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。コーカサス系白人種に好発するが, 東洋人では発症頻度はきわめて低く, 日本人 CF 症例における CFTR 遺伝子解析もこれまで殆ど行われていなかった。今年新たに 2 症例の CFTR 遺伝子変異を明らかにした。症例 1 は血縁関係のない日本人を両親にもつ 1 歳 1 ヶ月の CF 女児患者であり, 解析の結果これまでに世界で報告のない新しい 2 変異, (M152R と 1540del10) の複合ヘテロ接合体であることが判明した。前者はエクソン 4 内の cDNA 587

番目の塩基 T → G への置換によるコドン 152 の Met → Arg への missense 変異, 後者はエクソン 10 内の cDNA 1540 番目から 10 塩基が欠失するため frameshift が起き, これ以後 54 番目のコドンが stop となる変異である。M152R に関しては MnlI による RLFP 解析から父親由来であり, 一方 1540del10 は直接塩基解析から母親由来で, 姉も同変異の健常ヘテロ接合体であることが明らかにされた。症例 2 は 16 歳の男子で, 両親ともに血縁関係のない日本人。本症例はエクソン 4 に Q98R (cDNA 425 番目の塩基 A → G への置換によるコドン 98 の Gln → Arg への missense 変異) のほかには, コドンの置換を伴う変異は見られず, 唯一エクソン 1 の 5'-非翻訳領域にある cDNA 125 番目の塩基が G ではなく C である多型 (125C) を有していることから, これら 2 種の異常に基づく複合ヘテロ接合体であると判定された。Q98R は父親由来, 125C は母親由来であることが確認された。Q98R はこれまで世界でフランス人の 1 症例が報告されているのみの極めてまれな変異である。

IV. ProGRP 遺伝子のプロモーターを応用した小細胞性肺癌の遺伝子治療の基礎的研究

肺小細胞癌 (SCLC) に特異的な腫瘍マーカーとして临床上重用されている ProGRP の遺伝子発現制御機構を応用し, ProGRP プロモーターと *loxP* 配列と大腸菌由来の *Cre* 組換え酵素を応用したアデノウィルスベクターの二重感染法を用い, SCLC に特異的な遺伝子治療法につき研究を行った。レポーター遺伝子 *lacZ* と治療遺伝子 *Bax-α* を用いたそれぞれの実験では, ProGRP-promoter で *Cre* を発現する制御ウィルスと, *loxP* 配列を持つ CAG promoter-導入遺伝子発現アデノウィルスベクターとの感染で SCLC 細胞 SBC-5 で特異的に *lacZ* あるいは *Bax-α* 遺伝子が発現された。とくに後者では *in vitro*, *in vivo* において, SCLC 細胞特異的な آپトーシス誘導による殺細胞効果を実証した。

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

正常型 p53 遺伝子発現アデノウィルスベクター (Ad5CMV-p53) を用いた非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する遺伝子治療の臨床研究を遂行した。今研究の主眼は抗癌剤 CDDP と Ad5CMV-p53 の併用の際の安全性, および治療効果を判定するものである。学内ハイテクリサーチセンター-DNA 医学研究所遺伝子治療研究部門を中心とし, 呼吸器内科, 呼吸器

内分泌外科ほかの当該部署との共同研究として, 2000 年 12 月より実際に第 1 例目の NSCLC 患者への遺伝子治療を開始した。1 コース治療後の時点では腫瘍径に変化はなく, 重篤な副作用も認められなかった。

VI. 非侵襲的人工換気療法

急性呼吸不全に対する効果は確立しており, さらに重症の急性酸素化障害に対しても良好な成績が得られている。現在, 我々は Proportional assist ventilation などの新しいモードも積極的に試みている。また, COPD を中心に長期臨床的効果についても検討している。

VII. 睡眠時無呼吸症候群

ほぼ全例に終夜のポリソムノグラフィーを行い, 解析を行っている。特に心機能低下例について持続的陽圧換気 (CPAP) の臨床的効果について検討している。

VIII. アレルギー・免疫

気管支喘息患者の喀痰および尿中のトロンボキサン A2 代謝産物を測定し, TX 拮抗薬の responder と non-responder について検討した。ロイコトリエンについても同様の検討を行う予定である。

IX. 肺結核患者における血清 ECP 値の検討

活動性肺結核患者の血清 Eosinophil cationic protein (ECP) 値を測定した。血清 ECP 値が肺結核病勢を反映する可能性が示唆された。

X. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答に関する臨床的検討

治療経過と細胞性免疫応答との関連について検討中である。

XI. 難治性呼吸器疾患に対する代替療法の探索

通常薬剤に加え, 漢方薬, 機能性食品や電磁気治療などを対象に幅広く探索した結果, 効果の期待できるものがあることが分かった。

「点検・評価」

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

今回の検討より p53 が重要な役割を果たしていることが示唆された。その詳細な機序を検討中である。

II. Poly ADP-ribosyltransferase による Matrix metalloproteinase-1 遺伝子の発現亢進のメカニズム解明

今回は、MMP-1 遺伝子のプロモーター領域を上流域に有する、ルシフェラーズの発現ベクターを作製し、さらに種々の転写因子の結合部位に変異を有する変異体を作製した。

III. 日本人の嚢胞性線維症患者における CFTR 遺伝子変異の解析

現在までに 10 数例の本邦 CF 患者の原因遺伝子 CFTR 解析を行ない、新たに発見された変異を含む CFTR 遺伝子変異の状況を明らかにし、CF Genetic Analysis Consortium にこれら新変異を登録した。また厚生省難治性肺疾患研究班の研究協力者として、CF の実態調査と、CFTR 変異の解析に参加している。

IV. ProGRP 遺伝子のプロモーターを応用した小細胞性肺癌の遺伝子治療の基礎研究

Cre/loxP システムを組込んだ制御・治療アデノウィルスベクターの二重感染により SCLC 細胞に特異的な遺伝子導入が成功した。

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

岡山大学および他 2 施設との共同研究であり、当学でも実際の NSCLC 症例に対する遺伝子治療が実現した。

VI. 非侵襲的人工換気療法

研究成果は国内外で学会報告されている。

VII. 睡眠時無呼吸症候群

学会活動、論文作成していく予定である。

VIII. アレルギー・免疫

喘息患者における TXA2 代謝産物の測定成果は、論文印刷中である。

IX. 肺結核患者における血清 ECP 値の検討

病態における ECP の意義を解析中である。

X. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答に関する臨床的検討

治療経過と免疫応答に関して検討中である。

XI. 難治性呼吸器疾患に対する代替療法の探索 有効性を確信出来る症例があり、その臨床評価を行っている。

研究業績

I. 原著論文

1) Minatani M, Takasaki J¹⁾, Iwata H¹⁾, Kinoshita M¹⁾, Aotsuka S¹⁾, Sumiya M¹⁾ (¹IMCJ). Acute interstitial pneumonia associated with antiphos-

pholipid syndrome in a patient with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18(6): 786.

2) Morokawa N, Iizuka S, Tanano A, Katsube A, Muraji T, Eto Y, Yoshimura K. Severe cystic fibrosis in a Japanese girl caused by two novel CFTR (ABCC7) gene mutations: M152R and 1540del10. *Hum Mutat* 2000; 15(5): 485.

3) Fushimi T¹⁾, Kojima A, Moore MAS¹⁾, Crystal RG¹⁾ (¹Cornell Univ). Macrophage inflammatory protein 3a transgene attracts dendritic cells to established murine tumors and suppresses tumor growth. *J Clin Invest* 2000; 105: 1383-93.

4) Ayuzawa S¹⁾, Saito H¹⁾, Yano H, Enomoto T²⁾, Nose T²⁾ (¹Tsukuba Memorial Hospital, ²Tsukuba Univ). Biological function in terms of the therapeutic effect of microwave resonance therapy. *J Int Soc Life Inf Sci* 2000; 19: 117-21.

5) 栗原悦子, 神宮希代子, 清水久裕, 佐藤哲夫, 佐藤修二, 原田徹, 河上牧夫. 脳外科手術後に肺アスペルギルス症を発症し肺切除術を施行した 1 例. *Jpn J Antibiot* 2001; 54(1): 23-8.

6) 深草元紀, 佐藤哲夫, 佐々木博之, 山口正視, 谷本普一. DPB の周辺疾患 慢性副鼻腔炎および慢性副鼻腔-細気管支炎におけるクラリスロマイシン投与前後の気道線毛上皮細胞の電子顕微鏡的研究. *Ther Res* 2000; 21(8): 1895-7.

7) 杣 知行¹⁾, 竹田雄一郎¹⁾, 田辺正樹¹⁾, 秋山佳子, 鈴木恒雄¹⁾, 矢野 真¹⁾, 稲垣敬三¹⁾, 森田豊彦¹⁾, 原 敏彦¹⁾, 工藤宏一郎¹⁾ (¹国立国際医療センター). 肺多発性病変の診断に 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography が有用であった 1 症例. *日呼吸会誌* 2000; 38(11): 854-9.

8) 杣 知行¹⁾, 竹田雄一郎¹⁾, 秋山佳子, 鈴木直仁¹⁾, 川田 博¹⁾, 鈴木恒雄¹⁾, 三輪哲義¹⁾, 那須道世¹⁾, 工藤宏一郎¹⁾ (¹国立国際医療センター). 肺水腫による急性呼吸不全で発症した Primary macroglobulinemia の 1 例. *日呼吸会誌* 2000; 38(7): 518-25.

9) 内田和宏, 井上 寧, 児島 章. 副腎皮質ステロイド投与にて著明に改善した AIDS 合併重症カリニ肺炎の 1 例. *日呼吸会誌* 2000; 38(11): 885-90.

10) 吉村邦彦, 飯塚佐代子, 諸川納早, 衛藤義勝, 中田紘一郎 (虎の門病院). DPB の周辺疾患 DPB として加療され経過中に呼吸不全にて死亡した Cystic Fibrosis の 1 例. *Ther Res* 2000; 21(8): 1876-8.

11) 佐藤修二, 山下 誠, 鈴木英之, 秋葉直志, 吉村邦彦, 山崎洋次. 血清 CA19-9 が著明な高値を呈した肺腺癌の 1 例. *日呼外会誌* 2000; 14(4): 529-33.

12) 西森 功, 衛藤義勝, 吉村邦彦, 田代征記, 山城雄一郎, 小川道雄. 本邦の肺嚢胞性線維症における

CFTR 遺伝子異常一文獻報告例の集計一。厚生省特定疾患 12 年度難治性腭疾患に関する調査研究班研究報告書 2000. 69-73.

- 13) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 田辺 修, 清水 歩, 多田浩子, 諸川納早. 肺細胞の遺伝子発現に対するニコチンの作用機序の解析. 平成 12 年度喫煙科学研究財団研究年報 2000. 801-6.
- 14) 吉村邦彦, 衛藤義勝. 日本人 cystic fibrosis 患者の遺伝子診断に関する研究. 厚生省特定疾患 12 年度難治性腭疾患に関する調査研究班研究報告書 2000. 193-200.
- 15) 吉村邦彦. 肺疾患間の遺伝子治療. 呼吸と循環 2000; 48(8): 815-28.
- 16) 竹田 宏, 田井久量, 帆足茂久, 木村哲夫. 防水スプレー吸入による急性肺障害を呈した 1 症例. 慈恵医大誌 2000; 115(2): 315-9.
- 17) 内田和宏, 井上 寧, 児島 章. 副腎皮質ステロイド投与により著明に改善された AIDS 合併重症カリニ肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 2000; 38: 885-90.
- 18) 小野寺玲利, 西村理明, 井上 寧, 児島 章, 徳田忠昭. 気管支内への特異な発育形態を示した低分化腺癌の 1 例. 慈大呼吸疾研会誌 2000; 12: 23-5.

II. 総 説

- 1) 木村 啓, 佐藤哲夫. 気道炎症の病態と抗菌薬 マクロライドの有用性. 感染と抗菌薬 2000; 3(4): 382-4.
- 2) 川村将仁, 古田島太. 急性呼吸不全における NIPPV の有効性と限界. 日胸臨 2001; 60(2): 112-20.
- 3) 秋山佳子. 臨床試験の方法論 第 III 相試験. 分子がん治療 2000; 1(2): 159-62.

III. 学会発表

- 1) Kotajima F, Kimura A, Inoue Y, Mochizuki T, Sato T. Clinical efficacy of home mechanical ventilation (HMV) in patients with systemic rheumatic diseases. 8th International Conference on Home Mechanical Ventilation. Lyon, Mar.
- 2) 森 豊, 土田大輔, 福光延吉, 内山眞幸, 島田孝夫, 富永 滋, 佐藤哲夫. 肺血流障害疾患における Tc-99m DTPA による肺胞上皮透過性の検討. 第 40 回日本核医学学会総会. 神戸, 11 月. [核医学 2000; 37(5): 547]
- 3) 佐藤哲夫. (シンポジウム) マクロライドをめぐる話題 マクロライドの新作用 呼吸器疾患との関連. 第 62 回耳鼻咽喉科臨床学会. 福井, 7 月. [耳鼻臨床 2000; 補冊 105: 95]
- 4) 望月太一, 井上 寧, 古田島太, 佐藤哲夫. 当院に

おける NIPPV 療法の現状. 第 10 回日本呼吸管理学会. 宜野湾, 9 月. [日呼吸管理会誌 2000; 10(1): 131]

- 5) 平野明夫, 山崎博之, 小笠原勇人, 宇野真二, 大澤浩, 佐藤哲夫, 小林直, 杉山勝紀, 水沼信之, 相羽恵介. 進行肺癌に対する塩酸イリノテカンと UFT 併用の臨床第 1 相試験. 第 38 回日本癌治療学会総会. 仙台, 10 月. [日癌治療会誌 2000; 35(2): 498]
- 6) 秋山佳子, 大江裕一郎¹⁾, 田村友秀¹⁾, 渡辺裕一¹⁾, 澤田昌浩¹⁾, 井上 彰¹⁾, 下山 達¹⁾, 堀田勝幸¹⁾, 草場仁志¹⁾, 軒原 浩¹⁾ (1)国立がんセンター). 非小細胞肺癌に対する Carboplatin と Paclitaxel の併用第 I 相試験. 第 41 回日本肺癌学会総会. 東京, 11 月. [肺癌 2000; 40(5): 403]
- 7) 諸川納早, 児島 章, 安斎千恵子, 青木 薫, 田井久量, 衛藤義勝, 吉村邦彦. ProGRP promoter と Cre/loxP system を用いた肺小細胞癌の遺伝子治療の基礎研究. 第 41 回日本肺癌学会総会. 東京, 11 月. [肺癌 2000; 40(5): 495]
- 8) 清水久裕, 古田島太, 佐藤哲夫. 呼吸困難, 咳嗽, 痰を主訴に来院した 1 例 (外因性リポイド肺炎の 1 例). 第 123 回東京内科医会臨床研究会. 東京, 6 月. [東京内科医会誌 2001; 16(3): 182-3]
- 9) Yoshimura K, Katsube A, Iizuka S, Morokawa N, Tanano A, Muraji T, Eto Y. Severe cystic fibrosis in a Japanese girl was caused by two novel CFTR gene mutations M152R and 1540del10. American Thoracic Society 2000 International Conference. Toronto, May.
- 10) Yoshimura K, Iizuka S, Anzai C, Morokawa N, Tanabe O, Kojima A, Nakata K, Eto Y. Diffuse panbronchiolitis is closely associated with mutations of the CFTR gene. American Thoracic Society 2000 International Conference. Toronto, May.
- 11) Kojima A, Morokawa N, Tanabe O Anzai C, Eto Y, Yoshimura K. Suppression on growth of lung cancer cells by adenovirus-mediated gene transfer of the human FHIT gene. American Thoracic Society 2000 International Conference. Toronto, May.
- 12) 青木 薫, 吉村邦彦, Moss J. マウス ADP-ribosylarginine hydrolase 遺伝子の構造及びプロモーター領域の機能解析. 第 9 回 RMCB 研究会. 東京, 7 月.
- 13) 吉村邦彦, 衛藤義勝. 日本人 cystic fibrosis 患者の CFTR 遺伝子変異解析. 厚生省特定疾患対策研究事業 難治性腭疾患に関する調査研究班 平成 12 年度第 1 回研究発表会. 東京, 7 月.
- 14) 村上泰生, 望月英明, 四方千裕, 土屋昌史, 吉村邦彦, 田井久量, 岩瀬さつき. 多彩な内分泌症状と胸水貯

留を呈した Crow-Fukase 症候群の 1 例。第 485 回日本内科学会関東地方会。東京、10 月。

- 15) 望月英明, 佐藤敬太, 四方千裕, 土屋昌史, 吉村邦彦, 田井久量. 経過中に再燃し気管内病変により上気道閉塞を来した Wegener 肉芽腫症の 1 例。第 138 回日本結核病学会関東支部会, 第 142 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会。大宮, 10 月。
- 16) 児島 章, 諸川納早, 青木 薫, 安齋千恵子, 衛藤義勝, 吉村邦彦. 肺癌細胞に対するアデノウイルスベクターを用いた FHIT 遺伝子導入。第 38 回日本肺癌学会総会。東京, 10 月。
- 17) 諸川納早, 児島 章, 安齋千恵子, 青木 薫, 衛藤義勝, 田井久量, 吉村邦彦. ProGRP promoter と Cre/loxP system を用いた肺小細胞癌の遺伝子治療の基礎研究。第 38 回日本肺癌学会総会。東京, 11 月。
- 18) 吉村邦彦, 衛藤義勝. 日本人 cystic fibrosis 患者の CFTR 遺伝子変異解析。厚生労働省特定疾患対策研究事業一難治性肺疾患に関する調査研究班 平成 12 年度合同研究発表会。東京, 1 月。
- 19) 吉村邦彦, 西森 功, 衛藤義勝, 田代征記, 山城雄一郎, 小川道雄. 嚢胞性線維症: CFTR 遺伝子の解析。厚生労働省特定疾患対策研究事業一難治性肺疾患に関する調査研究班 平成 12 年度合同研究発表会。東京, 1 月。
- 20) Ayuzawa S^{1,2}, Yano H, Enomoto T² (¹Tsukuba Memorial Hospital, ²Tsukuba Univ). Changes of the muscle tone of the patient on Microwave Resonance Therapy, with Reference to the Creation of the Biological Order through Electromagnetic Field. 4th International Symposium on the Bi-Digital O-Ring Test. Tokyo, July. [Acupunct Electrother Res 2000; 26: 87-8]

V. その他

- 1) 望月太一(町田市民病院呼吸器内科). NIPPV 療法の実際と成功のカギ。Home Care Today 2001; 5(1): 29-34.
- 2) 望月太一(町田市民病院呼吸器内科). 誌上討論第 12 巻第 2 号に対する討論。内科専門医会誌 2000; 12(1): 534-35.

総合診療部

教授: 永山 和男	総合診療, 消化器病学, 肝臓病学, 消化器内視鏡学
助教授: 法橋 建	総合診療, 臨床神経学, 脳血管障害の病態生理, 頭痛
助教授: 多田 紀男	総合診療, 脂質代謝, 動脈硬化, 高齢医学, 臨床疫学
助教授: 武田 信彬	総合診療, 循環器病学, 糖尿病学
講師: 西山 晃弘	総合診療, 循環器病学, 脂質代謝
講師: 松島 雅人	総合診療, 疫学・臨床疫学, EBM 教育, 糖尿病・代謝学

研究概要

【本院】

I. 特定機能病院における総合診療部の役割についての研究

特定機能病院での総合診療部に対し診療面で期待される機能で重要なものの一つとして、内科専門診療科の玄関としての統合型外来機能がある。専門診療科は、臓器別疾患群により構成されているため、紹介状を持たない患者が受診した場合、専門診療科だけでこれら患者の満足度を満たすことは困難である。それは患者自身が受診科を決定できない場合だけでなく、患者の希望だけで受診科を選択することは、妥当性や効率性に乏しく、最終的には患者中心の医療に支障がでることが予想されるからである。そこで、紹介状を持たない内科系初診患者の特徴を希望受診科と自覚症状を中心に明らかにすることを目的に質問票調査を実施した。

II. 糖尿病性神経障害診断に関する臨床疫学的研究

Common disease としての糖尿病ではその合併症を日常の診療で簡易に評価できることが望ましい。腎症、網膜症に比べ神経障害は簡易かつ客観的評価が難しいのが現状である。そこで末梢神経伝導速度検査 (NCS) を基準としての、Senmes-Weinstein monofilament 知覚閾値検査の検査効率を明らかにすることを目的に断面調査を行った。

その結果、monofilament の糖尿病性神経障害診断の際の感度・特異度・尤度比を明らかにした。サイズの異なる monofilament を使用することによって、末梢神経障害のスクリーニングが可能なることを

示した。

【青戸病院】

I. 心肥大、心不全の基礎及び臨床

実験的心筋梗塞による心不全モデルラットを作成し、ACE 阻害薬、抗セロトニン薬などの長期投与効果を梗塞サイズや心機能の面から検討した。また、自然発症高血圧ラットを ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬で治療した時の心筋リモデリングへの影響を組織学的ならびに免疫組織化学的に検討した。臨床的には心不全患者におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、カルシウムセンシタイザーの長期投与効果を患者の QOL 及び臨床検査成績について検討した。

II. 心筋症、心筋炎

ラット心筋炎モデルについて分子生物学的、免疫組織化学的に検討。急性心筋炎だけでなく、慢性心筋炎のモデルが作成できるかどうかについても工夫した。一方臨床では、心筋症患者におけるミトコンドリア遺伝子異常などについて検討した。心筋炎に関しては患者の心筋生検サンプルを用いて in situ hybridization 法によるウイルスゲノムの検索を行った。

III. 糖尿病性心臓障害

ストレプトゾトシンによる実験的糖尿病ラットの心臓障害を心筋の間質の変化を主体に観察。糖尿病において筋小胞体のカルシウムイオンの取り込み低下以外に心臓の拡張機能に影響するほどの線維化が生じ得るかどうかについて検討した。また、インスリン治療による効果についても検討した。臨床的には糖尿病患者の心臓障害の最大要因である冠動脈硬化を、従来からの危険因子以外にホモシステインなど新しい危険因子との関連について検討した。

IV. 高血圧症に関する臨床研究

高血圧症患者の降圧薬による長期治療が血管収縮機能に及ぼす影響を検討。血中アンジオテンシン II 濃度などの変化と血管エコーで測定した機能的変化との関係、および治療の効果について検討した。

V. 冠動脈硬化発症予防に関する基礎的研究

冠動脈硬化の発症、進展には酸化ストレスが大きな役割を果たしているものと考えられるが、緑茶の主成分で、日本人が摂取する抗酸化物の重要の一つであるカテキンが冠動脈硬化の予防、心筋梗塞の発

症予防に効果があるかどうかを家兎を用いて検討している。

【第3病院】

I. 慢性ウイルス性肝炎についての検討

継続した研究の一環として本年は、慢性 C 型肝炎インターフェロン療法初期における宿主免疫状態の経時的変化と抗ウイルス効果の関連を Th1/Th2 バランスを指標として検討した。その結果、1) IFN 投与前の Th1/Th2 比は健常者に比べ CH-C では有意に高値を示した。2) IFN 投与により Th1/Th2 比は有意に変動した。3) 投与 2 週目までに Th1/Th2 比が上昇する例では最終的著効例が有意に多かった。4) 投与前の血中ウイルス量の多寡と IFN 投与後の Th1/Th2 比の上昇・下降は相関し、最終的な著効・無効とも有意な相関を示した。

以上から末梢血中の Th1/Th2 比が宿主側を評価する因子として有用であることを明らかにした。また、従来ウイルス側因子と考えられていた血中ウイルス量がウイルス側の因子と宿主側の免疫要因とのバランスの上で決定されることが間接的に示された。

II. 終末期医療に関する検討

継続して研究してきたこの分野において、本年は大学病院における癌告知の現状とあり方について検討した。癌告知の実態を調べる目的で、1997 年と 1999 年の 2 回、第三病院内科に入院した消化器癌患者への癌告知率と告知に対する医師の意識調査を行った。その結果、告知率は 42/117 例 (36%) から 69/137 例 (50%) と増加していた。また、2 回の調査とも早期癌に比べ進行癌での告知率が低かった。医師へのアンケートでは、大半の医師は癌の事実をまず家族に伝えると答え、最初に患者に告げると回答した医師は少数であった。告知に関わる問題点としては、告知後患者を支える体制が不十分との意見が多かった。今回の検討の結果、癌告知に前向きに取り組む医師は増えていたが、末期癌への告知はどうあるべきか、告知後の患者をどう支えていかなど今後議論し解決すべき問題が明らかになった。

【柏病院】

I. 地域包括医療における大学附属病院総合診療部のあり方に関する研究

地域医療資源との連携のなかで生活習慣病の管理を模索する手段として「千葉臨床脂質研究会」を立ち上げ、この会を通して地区医師会医師との交流の

中で疾病群の治療のあり方を総合診療的見地から検索しはじめた。

II. 動脈硬化症の新しい危険因子としての食後高脂血症の解明

脂質代謝異常と病態との関わりについて、これまで空腹時採血の脂質値をもとに解明が進んできた。しかし、生体は1日の大部分の間むしろ食後の血清脂質環境に曝されており、食後の脂質代謝異常の診断法の確立と評価、ならびに治療法の確立が大切となる。本年度は下記の項目について臨床研究を展開した。

- 食後高脂血症の診断法の開発（正常者を対象に診断に必要な採血法、測定パラメーターの探索）
- 食後高脂血症が生体の脂質代謝におよぼす影響の解明（脂肪負荷後のリポ蛋白の変化を超速心法によるリポ蛋白分画にて検索）
- 食後高脂血症におよぼす diacylglycerol の影響

III. 新たな動脈硬化危険因子の同定と開発に関する研究

- pre β 1 HDL ならびに MDA-LDL と動脈硬化性疾患との関わり。
- レムナントの新たな測定法として HPLC を用いての測定法の開発（東ソ株式会社との共同開発）。

IV. 学生臨床教育法の開発

- POSTs (POS training for students): 学生のための POS を、audit report と weekly review conference の2つのフィードバックシステムおよび、weekly summary と case summary の2つのプレゼンテーションシステムにより構築した。
- 問題解決型臨床実習: すべての診療上の問題に対応する解決支援型臨床実習を開発し6年次選択実習で行い、EBM に基づいた問題解決の教育手法を開発し5年次臨床実習で行った。
- その他、OSCE の評価方法の妥当性の解析と探索学習のための患者モデルを使用したチュートリアル教育法の開発を行い、総合医学的判断能力の育成を試みた。

「点検・評価」

【本院】

紹介状を持たない初診患者のプライマリケアを含めた診療にあたり、疾患内容が明らかになってきた

ところで当該専門診療科に紹介するという役割は各診療科との連携において円滑に行われた。地域医療機関、同窓医から疾患が特定できない患者の紹介も徐々に増え、本院における病診連携の窓口の機能も果たしている。紹介状を持たない初診患者の受診意識の特徴を明らかにするため、希望受診科と自覚症状につき調査を行い、結果を成医会にて報告した。これにより紹介状を持たない患者の総合診療部での診療の満足度を充実していきたいと考える。

【青戸病院】

部長が青戸病院医療連携室長を兼ねており、青戸メディカルフォーラム、城東循環器病フォーラム、城東 MRF (multiple risk factor) を考える会をコーディネートし城東7地区内の医療連携を促進させている。さらに葛飾区公害審査委員会委員として葛飾区の医療行政にも間接的に参加している。地域医療機関の紹介も含め多くの初・再診の患者の診療にあたりと共に、研究面では厚生省の特発性心筋症調査研究班のメンバーとして研究助成を、心筋炎に対しては文部省科学研究費を、糖尿病性心筋障害については公益法人車両財団より研究助成を受けて、研究を行っている。

【第三病院】

総合診療部として発足した最初の年でもあり、診療と教育に膨大な時間がかかり、研究にまで手が回らなかったというのが正直なところである。2年目からはスタッフ各自の専門分野の研究を拡げていくとともに、総合診療部らしい臨床研究テーマを掲げて検討したい。また、総合診療部のあり方から考えると、症例報告にも十分に力を注ぐべきと考えている。

【柏病院】

柏病院の現有機能の把握と運用の会得に時間を費やした一年であったと言える。そうした中、地区医師会との連携の足がかりは次第に充足し、外来患者数、紹介患者数も徐々に増加してきた。今後とも医療連携を発展させるためには内においては各診療科ならびに救急部との連携もこれまで以上に強固とする必要がある。また、患者を life span にわたって診療するためには治療方針の立った患者を積極的にかかりつけ医との連携のもと患者を診る診療システムの構築も求められる。学生教育においても新たな方式を構築しつつあり、研修医教育も手がけるという領域の拡大が望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) The Global Lower Extremity Amputation Study Group (Matsushima M). Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia. *Br J Surg* 2000; 87: 328-37.
- 2) Okazaki M¹⁾, Usui S¹⁾ (¹Tokyo Med Dental Univ), Tada N, Nakano T²⁾, Nakajima K²⁾ (²Japan Immunol Inst). Relation between RLP-triglyceride to RLP-cholesterol ratio and particle size distribution in RLP-cholesterol profiles by HPLC. *Clin Chim Acta* 2000; 296(1-2): 135-49.
- 3) Sethi R, Takeda N, Nagano M, Dhalla NS. Beneficial effects of vitamin E treatment in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5: 51-8.
- 4) Shikata C, Takeda A, Tanaka Y, Hayashi Y, Arino T, Noma K, Takeda N. Effect of an ACE inhibitor and an AT1 receptor blocker on cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: A100.
- 5) Sharma S¹⁾, Del Rizzo DF¹⁾, Zahradka P¹⁾, Bhanbu SK¹⁾, Werner JP¹⁾, Kumamoto H, Takeda N, Dhalla NS¹⁾ (¹Univ Manitoba). Sarpogrelate inhibits serotonin-induced proliferation of porcine coronary artery smooth muscle cells: implications for long-term graft patency. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1856-65.
- 6) 中田哲也, 永山和男. 癌告知に対する医師の年代による意見の相違—癌告知についての医師の意識調査からの検討—. *プライマリ・ケア* 2000; 23(4): 326-32.
- 7) 多田紀夫. スタチンによる大規模臨床試験の最新動向. *Prog Med* 2000; 20(5): 22-7.
- 8) 多田紀夫, 石川眞一郎, 池脇克則, 古谷伸之. 中等?重症の高コレステロール血症に対するシンバスタチン 10 mg 投与の効果. *医と薬学* 2000; 43(5): 957-64.
- 9) 多田紀夫. 食後高脂血症と高レムナント血症—脂肪負荷試験の意義—. *動脈硬化* 2000; 27(12): 319-25.
- 10) 武田淳史, 田中康之, 四方千裕, 武田信彬. 炎症性心疾患の微小血管構造変化. *心筋の構造と代謝* 2000; 22: 133-8.
- 11) 多田紀夫. 食後高脂血症についての研究—ベザフィブラートの効果—. *Ther Res* 2000; 21(10): 2320-5.
- 12) 大井景子, 池脇克則, 多田紀夫, 中山昌明, 酒井聡一, 細谷龍男. 長期透析における高レムナント血症の解明. *Ther Res* 2000; 21(11): 2619-21.
- 13) 多田紀夫, 荒木達夫, 矢野徳郎. 症例に学ぶ高脂血症治療の実際. *高トリグリセライド血症 (2)*. *臨床*

2000; 96(6): 577-82.

II. 総説

- 1) 松島雅人. 2型糖尿病: Evidenceに基づく内科的治療の進め方. *最新医* 2000; 55(増刊): 742-54.
- 2) 松島雅人. EBMからみた糖尿病新診断基準. *今月の治療*. 2000; 8: 29-34.
- 3) 松島雅人. 糖尿病足病変の疫学(特集)糖尿病足病変. *糖尿病* 2000; 43: 529-30.
- 4) 多田紀夫. 高脂血症の管理. 高脂血症の診断と治療. *東京医師会誌* 2000; 53(2): 182-9.
- 5) 多田紀夫. 動脈硬化をターゲットとした代謝診療. *Syndrome X*. *内科* 2000; 85(3): 448-53.
- 6) 多田紀夫. 動脈硬化の新しい危険因子と一次予防—虚血性脳血管障害と虚血性心疾患の比較—レムナント・コレステロール. *臨成人病* 2000; 30(2): 178-9.
- 7) 多田紀夫. 高脂血症の病態と診断 高脂血症の発生機序(特集)高脂血症治療の新たなストラテジー. *治療* 2000; 82(5): 15-21.
- 8) 多田紀夫. エストロゲンと動脈硬化. *医のあゆみ* 2000; 193(5): 408-12.
- 9) 古谷伸之, 多田紀夫. 各種降圧薬の脂質代謝・動脈硬化への影響. AT1受容体拮抗薬. *Lipid* 2001; 12(1): 69-73.
- 10) 古谷伸之, 多田紀夫. 高脂血症各論. WOSCOPS [West of Scotland Coronary Prevention Study]. *日臨* 2001; 59(Suppl. 3): 387-92.

III. 学会発表

- 1) Matsushima M, Sano H, and Tajima N. Quantitative Evaluation of Semmes-Weinstein Monofilament Pressure Perception Test in Comparison with Nerve Conduction Velocity. 60th Scientific Sessions of American Diabetes Association. San Antonio, June.
- 2) 松島雅人, 佐野浩斎, 田嶋尚子, 法橋 建. Semmes-Weinstein monofilament は糖尿病性神経障害診断に有用か?. 第9回日本総合診療医学会. 東京, 2月.
- 3) 松島雅人, 法橋 建. 総合診療に関する研究第1報: 西新端校附属病院における紹介状を持たない内科系初診患者の特徴について. 第117回成医会総会. 東京, 10月.
- 4) 中田哲也, 中谷慶章, 永山和男, 田中照二. 癌告知に対する医師の意識の変化と今後の課題—医師へのアンケート調査結果の変遷—. 第5回日本緩和医療学会総会. 熊本, 6月. [Cancer Week in Kumamoto 2000; 215]
- 5) Baba H¹⁾, Takeda A, Scheld HH¹⁾, Boecker W¹⁾, Grabellus F¹⁾, Deng MC¹⁾ (¹Muenster Univ), Ta-

- keda N. (International Session) Decreased expression of heme oxygenase-1 after prolonged left ventricular mechanical support. 64th Annual Meeting of the Japanese Circulation Society. Osaka, Apr. [Jpn J Circ 2000; 54(Suppl. 1): 175]
- 6) 平本 淳, 古坂明弘, 永山和男. (パラレルシンポジウム)C型肝炎ウイルスによる宿主免疫の低応答性. 第36回日本肝臓学会総会. 福岡, 6月. [肝臓2000; 41(Suppl. 1): A142]
 - 7) 武田淳史, 田中康之, 四方千裕, 田那村雅子, 有野亨, 武田信彬. 三次元画像からみた, 炎症性心疾患と虚血性心疾患の微小血管ネットワーク形式の違い. 第97回日本内科学会. 京都, 4月. [日内会誌2000; 89: 171]
 - 8) 中田哲也, 山内眞義, 溝呂木ふみ, 永山和男, 北島武之. 慈恵医大における癌告知のあり方を考える—消化器癌に対する癌告知の現状, 医師の意識調査結果を踏まえて—. 第117回成会総会. 東京, 10月. [慈恵医大誌2000; 115: 642-3]
 - 9) 四方千裕, 田中康之, 林 裕作, 土屋昌史, 有野 亨, 武田淳史, 加藤光敏, 野間健司, 武田信彬. 圧負荷肥大心に対するACE阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬の効果. 第4回日本適応医学会. 仙台, 7月. [適応医学2000; 4: 35]
 - 10) Furusaka A, Kato T¹⁾, Yasui K¹⁾, Date T¹⁾, Hiramoto J, Nagayama K, Tanaka T, Wakita T¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Neuroscience). Sequence Analysis of Hepatitis C Virus Isolated from a Fulminant Hepatitis Patient. 7th International Meeting on Hepatitis C Virus and related Viruses. Gold Coast, Dec.
 - 11) 武田淳史, 佐藤成大, 武田信彬. 実験的ラットウイルス性心筋炎に関する基礎的研究. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班平成12年度第1回班会議. 京都, 9月.
 - 12) 四方千裕, 武田淳史, 田中康之, 林 裕作, 有野 亨, 武田信彬. 心肥大に対するACE阻害薬とAT1受容体拮抗薬の改善効果. 第23回心筋代謝研究会. 大阪, 9月.
 - 13) 武田信彬. (シンポジウム)心筋症ハムスターJ-2-Nについて. 第4回日本心不全学会. 神戸, 10月.
 - 14) 多田紀夫. 大規模臨床成績からみる高脂血症の治療戦略. 東京内科医会. 東京, 4月.
 - 15) 多田紀夫. 脂質低下療法と動脈硬化. 日本医師会生涯教育講座 朝日新聞医療セミナー. 仙台, 5月.
 - 16) Tada N, Ikewaki K, Akutsu T, Iwasaki M, Okazaki M (Tokyo Med Dent Univ), Watanabe H¹⁾, Tokimitsu I¹⁾ (Kao Co). The effects of diacylglycerol loading orally on postprandial hyperlipidemia in man. XIIIth International Symposium on Atherosclerosis. Stockholm, June. [Atherosclerosis 2000; 151(1): 145]
 - 17) 古谷伸之, 阪本要一, 小林正之. 問題抽出および解決における支援型臨床実習の試み. 第50回日本医学教育学会. 仙台, 7月.
 - 18) 古谷伸之, 阪本要一, 小林正之. POSTs (POS training for student)による問題解決型臨床実習の試み. 第50回日本医学教育学会. 仙台, 7月.
 - 19) 古谷伸之, 阪本要一, 小林正之. EBMによる問題解決型臨床実習の試み. 第50回日本医学教育学会. 仙台, 7月.
 - 20) 古谷伸之, 福島 統, 阿部俊昭. 問題解決型臨床医学教育のための探索型患者モデルによるチュートリアル教育の試み. 第50回日本医学教育学会. 仙台, 7月.
- #### IV. 著 書
- 1) Takeda, Nagano M, Dhalla NS. The Hypertrophied Heart. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2000.
 - 2) 法橋 建. 群発頭痛. 宮崎東洋, 小川節郎編. 実地医家のための痛み読本. 東京: 永井書店, 2000. p. 120-3.
 - 3) 松島雅人. 糖尿病足病変の現状—疫学的見地より—. 日本糖尿病学会編. 糖尿病の療養指導2000. 東京: 診断と治療社, 2000. p. 106-9.
 - 4) 永山和男. 第3章 精神神経疾患. 鳥海 純, 田中照二, 永山和男編. 病態と治療. 東京: 杏林書院, 2000. p. 42-53.
 - 5) 永山和男. 第5章 心臓血管系疾患. 鳥海 純, 田中照二, 永山和男編. 病態と治療. 東京: 杏林書院, 2000. p. 87-96.
 - 6) 永山和男. 第8章 消化器疾患. 鳥海 純, 田中照二, 永山和男編. 病態と治療. 東京: 杏林書院, 2000. p. 140-74.
 - 7) 永山和男. 第11章 内分泌代謝疾患. 鳥海 純, 田中照二, 永山和男編. 病態と治療. 東京: 杏林書院, 2000. p. 205-18.
 - 8) 多田紀夫. レムナントリポ蛋白の動脈硬化発症メカニズム. 松澤佑次編. 目でみる循環器病シリーズ15 冠危険因子東京: メジカルビュー社, 2000. p. 36-41.
- #### V. その他
- 1) 武田淳史, 田中康之, 四方千裕, 武田信彬. 炎症性心疾患における微小血管リモデリング. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班平成11年度研究報告2001; 97-100.
 - 2) 多田紀夫. 高齢者の高脂血症治療. 慈大新聞(3月25日発行)2000; 2.
 - 3) 多田紀夫. 成人病の治療—QOLを中心に—高脂血

症. Medicament News 2000 ; 1665 : 8-10.

- 4) 多田紀夫. Complication—糖尿病と血管. 学会報告, 第12回国際動脈硬化学会報告 2000 ; 5(2) : 308-9.
5) 多田紀夫. 高脂血症の治療—1) 主に HDL-コレステロールだけが低いタイプ 2) レムナントコレステロールが高いタイプ 3) Lp(a) が高いタイプの治療指針. Medicament News 2000 ; 1676 : 11-2.

精神医学講座

教授: 牛島 定信	精神病理学, 精神療法学
教授: 笠原 洋勇	老年精神医学, 総合病院精神医学, 心身医学
助教授: 中山 和彦	精神薬理学, てんかん学
講師: 伊藤 洋	精神生理学, 睡眠学
講師: 高橋 敏治	精神生理学, 航空医学
講師: 中村 敬	精神病理学, 森田療法
講師: 館 直彦	精神病理学, 精神分析
講師: 宮田 久嗣	精神薬理学, 薬物依存
講師: 繁田 雅弘	老年精神医学
講師: 須江 洋成 (兼任)	臨床脳波学, てんかん学
講師: 樋口英二郎	精神病理学, 精神分析
講師: 忽滑谷和孝	総合病院精神医学
講師: 西村 浩 (兼任)	総合病院精神医学

研究概要

I. 精神病理・精神療法研究会

力動精神医学的方法論に立脚し, 精神疾患の精神病理学, 精神療法的研究と同時に, 精神分析的な精神療法の訓練をも併せて行なうことを主要な眼目としている。精神疾患の研究においては, 長年, 人格障害, 特に境界性人格障害, 自己愛性人格障害を思春期発達障害の視点から理解し, 治療的接近のあり方を探ってきた。また近年重要な病態と考えられる解離性障害, 社会的引きこもり, 神経症水準の病態としては女性神経症の時代的変遷, 全般性不安障害, 身体表現性障害の臨床的研究が行われている。さらに, 精神分裂病に関しては, 予後予測因子, 精神病後抑うつ, 社会適応に与える家族の影響に関する研究が進行している。また, 来年度から中国は大連医科大学と瀋陽市精神保健センターとの神経症水準の病態比較に関する国際比較研究を開始する。さらに児童思春期問題に関する過去3年間の厚生科学研究は今年度で一応の完成をみた。

II. 森田療法研究会

昨年度から始めた森田療法の治療効果に関する研究を, 今年度は多施設共同研究として推進している。また面接技法, 日記療法や再入院の治療的意義の検討, 認知行動療法との比較など, 精神療法の観点から森田療法に関する多面的な研究を進めている。関連する病態の研究としては, 「ひきこもり」という

現代的な精神病理に関する治療研究を続けており、こうした症例に森田療法を応用するための指針を提示した。また対人恐怖症の時代的变化、性差に関する統計的・精神病理学的研究、強迫性障害のパーソナリティ、全般性不安障害の診断学的研究などについて発表した。さらに今年度は心身症の森田療法にも重点をおき、アトピー性皮膚炎、慢性疼痛、嘔気恐怖などに対する治療成果を報告した。これらの研究は、日本心身医学会、森田療法学会、多文化間精神医学会、精神病理学会、心理臨床学会などにおいて発表した。

III. 薬理生化学研究会

本研究会の研究課題は主に、1. 臨床薬理、生化学では、初発分裂病の薬物療法、精神分裂病の薬物療法の経過中に見られる肥満と予後に及ぼす影響、また精神分裂病者の喫煙に関する調査としてニコチン依存度の評価を行っている。さらに気分障害、精神分裂病および OCD の脳内各種受容体に関する画像研究、またてんかん精神病の薬物療法は継続した課題である。2. 基礎薬理、行動薬理では、セロトニン(5HT)_{1A} 作動薬によるラット内側前頭野のアセチルコリン濃度に及ぼす影響を脳内透析法による検討を行っている。また、Paroxetine (SSRI) によるラット内側前頭野の 5HT_{1A} 濃度に及ぼす影響と、DA に対する作用に注目した研究も実施している。そのほか、依存性薬物による精神依存発現に関わる脳内メカニズム、新しい抗うつ薬 Nassa の薬理作用についても検討を行った。最近の研究は、内因性の枠から離れ、精神症状を現象学的にあらためて詳細に観察し、薬物療法のあり方が問い直されている時である。特に再発、再燃の防止、リハビリテーションなど主軸にした包括的治療があらためて注目されている。薬理生化学の研究もその観点を踏まえた明確な方向性に沿って実行していく必要がある。

IV. 精神生理学

生体リズムに関する研究 (ビタミン B₁₂ のメラトニン分泌・深部体温リズムに与える影響、時差症候群に関するフィールド実験、概日リズム睡眠障害における経過からみた臨床類型の試み)、短時間作用型麻酔薬 (プロポフォール、ミダゾラム) による麻酔後の精神運動機能に関する研究、精神療法による不眠症治療に関する臨床研究など、従来から行なわれている研究テーマについて、その成果を日本睡眠学会、アジア睡眠学会、日本宇宙航空環境医学会、日本時間生物学会、日本森田療法学会、不眠研究会な

どにおいて報告し、それぞれの専門雑誌に発表した。さらに、本年度は以下の研究課題が計画あるいは開始された。1) 睡眠時無呼吸症候群に対する SSRI の治療効果に関する研究 2) 睡眠時無呼吸症候群に対する CPAP 治療のコンプライアンスに影響を与える精神心理学的要因に関する研究 3) ベンゾジアゼピン受容体選択性 (ω -1 ω -2) による睡眠薬の臨床特性の差異に関する研究。

V. 老年精神医学

本年度より、中国遼寧省瀋陽市湖西地区に居住する高齢者約 5,000 名を対象とした痴呆性疾患の疫学調査を遼寧中医学院との国際共同研究として行っている。各種痴呆性疾患の有病率を算出し、新潟県糸魚川市において我々が行った調査結果と比較することを目的とした。中国において 2 回の会合をもち、調査票の作成や調査方法のトレーニングを行った。調査は 1 次調査と 2 次調査から構成され、平成 13 年度 5 月より一次調査が開始される。神経生理学的研究として、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の覚醒水準の維持能力の比較に関する研究を継続している。この研究はスイスの The key Institute との共同研究として行っている。脳血管性痴呆では、覚醒水準が変動しやすく、覚醒水準維持に主体的役割を果たしている脳幹と大脳の連携機能が低下していることが示唆されている。

VI. 総合病院精神医学研究会

本研究班は、身体医学の診断、治療の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後手になりやすい。また、近年特にその重要性が議論されている末期患者に対する終末期医療の分野でも、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、引き続き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。一方、外来通院中のうつ病患者へのサイコエデュケーションのプログラム (DPP) は継続されておられ、うつ病への認知行動療法の効果が確認されつつある。なお、本年度は、第 13 回総合病院精神医学会総会の事務局を務め、会長の牛島教授のもと、東京ホテルエドモントにおいて総会を開催した。本総会では伝統的なヨーロッパ精神医学におけるリエゾン精神医学の現状を伺いたく、オランダから F. Huyse 教授をお迎えした。また、シンポジウ

ムに現在その意義が再び重視されてきている「心的外傷」を、パネルディスカッションに「身体表現性疾患」を、そして新たにケースマネジメントで「行動障害」を取り上げた。さらにポスターシンポジウムでは「総合病院精神科の機能」と「入院治療」をテーマとし、各セッションでは活発な討論が交わされた。

VII. 臨床脳波学

引き続き diffuse α pattern の脳波像の臨床的意義の再考をおこなってきたが、てんかんにおけるその意義については興味深い結果が得られたので近く報告する予定である。また、てんかん発作に対する benzodiazepine 系薬物の有効性についての検討がなされ、その結果の一部を報告した。さらに脳波学的に興味ある症例について報告をおこなった。

VIII. 臨床心理学

今年度も心理臨床の技法と理解の向上を図るために、症例の検討とディスカッションを継続して行った。特に秋には箱庭療法を施行した症例に対し、牛島教授のオープン・スーパービジョンを開催した。治療技法に関する研究としては、精神分析的精神療法、森田療法、箱庭療法など多岐に及んでいる。またわが国最大の臨床心理学系学会である日本心理臨床学会において、自主シンポジウムを行い、新しい心理療法（新しい森田療法）として日記を用いた関わりを提案した。その結果、多くの参加者を得て活発な討議がなされた。心理テストについては、摂食障害や DID 症例の特徴について研究が進められた。さらに、第三病院においてはアトピー患者に対する心理的関わりを、また柏病院においては造血細胞移植患者に対する精神的ケアなど、他科との共同研究も盛んである。この他日本心身医学会など、心理学とは異なる領域においても、心理療法の可能性を呈示する等活発な参加がなされた。

「点検・評価」

今年度の業績を振りかえってまず感じることは、原著論文の絶対数が少ないことである。これは昨年度からの課題であっただけに残念である。ことに、外国語論文が少ない。国内で開催された国際学会に助けられた嫌いがあるが、教室全体のあるべき姿からみて反省して然るべきであろう。講座全体が国際的な目をもった研究が求められる。そういう意味においては、中西達郎助手が UCLA (USA) に留学したことは意義深いと考える。

本講座のスタッフを概観するとき、世代からみると児童期から老年期まで幅広い守備範囲をもっているし、方法論的には薬理生化学、神経生理学、精神生理学、心理学(精神療法を含む)、社会学等の方法論を駆使できる体制にあるだけに歯車が回り始めると、きっと質のよい数多くの業績が出てきてもおかしくはないと思っている。ことに、伝統的に臨床のつよい教室としての自負があるだけに、臨床体験の積み重ねを如何にして止揚するかが問われているといっても差し支えない。ただ、新しく始まった研究も多く、来年度に期待したい。さらに本講座では、臨床研究の幅広さを応用して、本院を含む4病院だけではなしに、密接な関連のある施設(精神科病院等)を巻き込んだ研究を計画中である。こうした視点からの研究の発展こそ、人材育成の大きな基盤になるものとする。もちろん、基礎研究の重要性は論じるまでもない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 樋口英二郎, 玉置暢子, 和久津里行, 頼原禎人, 牛島定信. 妊娠中の分裂病患者の治療過程における環境的要因の重要性. 臨精医 2000; 29(5): 517-27.
- 2) 石黒大輔. 解離性同一性障害の入院治療—その集団力動に及ぼす影響と治療状況の混乱—. 児童精神医学とその近接領域 2000; 41: 528-38.
- 3) Ishibashi N, Kuwamura T, Sano H, Yamamoto F, Haradahira T, Suhara T. Synthesis and evaluation of new 18F- and 11C-labelled 6,11-ehtanobenzo[β]quinolizinium derivatives for imaging of the NMDA receptor at the TCP-binding site. J Labelled Comp Radiopharm 2000; 43: 375-83.
- 4) Itoh H, Yamadera W, Sasaki M, Ushijima S, Morita T. Therapy and sleep hygiene. 森田療法 2000; 11(1): 172-5.
- 5) 鹿島直之, 苗村育郎, 菅原純哉. 精神症状で発症し、臨床的に Sudanophilic leukodystrophy と診断された症例をめぐって. 精神医 2000; 42: 1253-61.
- 6) Kobayashi S, Kubota M, Nakamura K, Ushijima S, Shirakura K. Characteristics of Morita Therapy inpatients as viewed from egogram. 森田療法 2000; 11(1): 279-82.
- 7) 古賀聖名子, 中山和彦, 宮田久嗣, 高橋敏治, 西村浩, 石野裕理, 牛島定信. H2 受容体遮断薬 ranitidine がアカシジヤの像悪, 遷延に関わった慢性腎不全の一例. 臨精薬理 2000; 3: 489-95.
- 8) 久保田幹子, 中村 敬. 森田療法における日記の意義. 産業精神保健 2000; 8: 199-205.

- 9) Kusano M, Nakamura K, Kaechele H, Morita T. Therapy in the light of the rerec model of psychotherapy. 森田療会誌 2000 ; 11(1) : 180-5.
- 10) 葛永洋房, 片桐紫織, 杉本伸子, 小野和哉, 西村 浩, 高橋敏治, 牛島定信. 幻肢痛の治療経験. 東京精医会誌 2000 ; 17 : 30-4.
- 11) 増野 肇, 増野伸子. マンダラ形式のサイコドラマ. 心理劇 2000 ; 5 : 27-37.
- 12) 松永直樹, 樺島 司, 飛鳥田一朗, 白浜恭子. 訓練中止に至った運行乗務訓練生の心理的特徴. 宇宙航空環境医 2000 ; 37 : 27-33.
- 13) 宮田久嗣, 河野純子, 牛島定信, 井川玄朗, 宮里勝政, 福井顕二, 里村 淳, 柳田知司. ニコチン, アルコール, 覚せい剤, 有機溶剤, 抗不安薬, 睡眠薬依存の臨床像の比較に関する研究. 日神精薬理誌 2000 ; 20 : 233-6.
- 14) Mizuno K, Nakamura K, Ushijima S. The meaning of readmission in Morita Therapy-From the treatment experiences of morbid fear of vomiting. 森田療会誌 2000 ; 11(1) : 270-4.
- 15) Nakamura K. Morita Therapy in Japan-today and the future-Ⅰ. 森田療会誌 2000 ; 11 : 66-70.
- 16) 中西達郎. がん患者家族の精神的負担に関する研究. 慈恵医大誌 2000 ; 115 : 777-85.
- 17) 西村 浩, 笠原洋勇, 牛島定信, Yamamoto J. 脳死肝移植患者への精神科的介入-UCLA Medical Center での経験から. 心身医 2000 ; 40 : 363-9.
- 18) Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O. Serotonin 5Ht2 receptor in schizophrenic patients. Life Sci 2000 ; 66 : 2455-64.
- 19) 小野和哉. 最近のヤングアダルト世代の神経症圏の女性の神経症の病態変化. 臨精病理 2000 ; 21 : 31-52.
- 20) 大西 守. 職場でのストレスの教育のあり方. 産業ストレス研究 2000 ; 7 : 121-5.
- 21) 小曾根基裕. ビタミン B12 ノメラトニン分泌, 深部体温, 眠気および作業能力に与える影響. 臨床神経生理学 2000 ; 28 : 446-56.
- 22) 李 江波, 黄 菊坤, 中村 敬, 牛島定信. 森田療法と他の精神療法との共通面に関する検討. 森田療会誌 2000 ; 11(2) : 315-9.
- 23) Shioji R, Nakamura K, Ushijima S. The treatment process of social phobia by Morita Therapy. 森田療会誌 2000 ; 11(1) : 240-3.
- 24) Someya Y, Obata T, Suhara T, Ota S, Ikehara H, Tanada S. Proton magnetic resonance spectroscopy of temporal lobe epilepsy : correlation of seizure frequency with bilateral temporal abnormalities. Seizure 2000 ; 9 : 274-9.
- 25) Suhara T, Yasuno F, Sudo Y, Yamamoto M, Inoue M, Okubo Y. Dopamine D2 receptor in insular cortex and personality trait of novelty seeking. NeuroImage 2001 ; 13 : 891-5.
- 26) Takahashi T, Itoh H, Ozone M, Yamadera W, Hayashida K, Matsunaga N, Obuchi K, Sano H. Effect of 3 mg melatonin on jet lag syndrome in an 8-hour eastward flight. Psychiat Clin Neuosci 2000 ; 54 : 377-8.
- 27) Tateno A, Kubota M, Nakamura K, Ushijima S. Study of personality tendencies in patients with obsessive. 森田療会誌 2000 ; 11(1) : 140-4.
- 28) 牛島定信. 最近のひきこもりをどう考えるか. 精神療法 2000 ; 19 : 543-8.
- 29) Yamadera W, Chiba S, Itoh H, Ozone M, Takahashi T, Sasaki M, Ushijima S. Sleep Architecture of obstructive sleep apnea syndrome in the young child. Psychiatr Clin Neurosci 2000 ; 54 : 330-1.
- 30) 和久津里行. アルコール乱用後に発症した摂食障害患者の罪悪感をめぐって. 社精医研紀 2000 ; 29 : 10-5.

II. 総 説

- 1) 伊藤 洋, 小曾根基裕, 大淵敬太. メラトニンと生体リズム並びに老化. 老年医学 2000 ; 38 : 172-5.
- 2) 笠原洋勇. 精神疾患の性差. 老年医学 2000 ; 38 : 1806-12.
- 3) 宮田久嗣. ニコチンと情動. 脳の科学 2000 ; 22 : 1002-7.
- 4) 中村 敬. 森田療法と心身医療. 心身医 2001 ; 41 : 150-4.
- 5) 中山和彦, 勝久 寿, 三宮正久. 産褥期の精神疾患. 精神科治療 2000 ; 15 : 601-8.
- 6) 中山和彦, 須江洋成. 不安性障害. 臨精医 2000 ; 29 : 38-44.
- 7) 忽滑谷和孝. 介護保健により老年精神医療はどのように変化するか. 老年精神医学 2000 ; 11 : 984-9.
- 8) 牛島定信. 現代精神医学と精神分析学. 精分析研 2000 ; 44 : 239-48.
- 9) 牛島定信, 勝久 寿. 医療における家族・家庭のメンタルヘルス. 総合臨 2000 ; 49 : 2971-5.
- 10) 山寺 亘, 中村 敬. 神経症性障害の臨床検査一強迫性障害と恐慌性障害に関する生物学的指標を中心に. 最新精神医 2000 ; 5 : 233-40.

III. 学会発表

- 1) 藤本浩之, 久保田幹子, 中村 敬, 牛島定信. 治療困難な不安神経症について一世話することへのとらわれ. 第 18 回日本森田療法学会. 札幌, 10 月.

- 2) 樋口英二郎. 性的外傷をめぐる罪意識について. 第46回日本精神分析学会. 東京, 11月.
- 3) 岩城久美子, 中村 敬, 牛島定信. 軽作業の意味についての研究(第二報). 第18回日本森田療法学会. 札幌, 10月.
- 4) 笠原洋勇. パネル「総合病院における身体表現性障害の現状と対応」. 第13回総合病院精神医学会. 東京, 12月.
- 5) Kawano J, Miyata H, Yanagida H, Ushijima S, Ikawa G, Miyasato K, Fukui K. Clinical features of nicotine dependence in comparison with other substance dependence. 10th Congress of Inter Society for Biomedical Research on Alcohol. Yokohama, July.
- 6) Matsunaga N, Kabashima T, Takahashi T, Okoshi H, Miyazaki H, Okawa Y, Noguchi Y, Ando H, Kaji M, Nakayama A, Asukata I. Changes of subjective evaluation of sleep and sleepiness with transmeridian flights in cabin attendants. 71th Annual Scientific Meeting of Aerospace Medical Association. Houston, May.
- 7) 中村晃司. 受身的妥協の対象関係の背後にあるもの. 第46回日本精神分析学会. 東京, 10月.
- 8) 中村紫織, 岩元 誠, 角 徳文, 繁田雅弘, 牛島定信, 川室 優, 新名理恵, 本間 昭. 新潟県糸魚川市における痴呆の有病率. 第15回日本老年精神医学会. 横浜, 7月.
- 9) Nakayama K, Sue H, Takahashi C, Ushijima C. The effect of risperidone on epileptic mental disorders. 12th Congress of CINP. Brussels, July.
- 10) 西村 浩, 吉村佳代子, 平川博之, 笠原洋勇, 牛島定信. 心臓移植術後児童への箱庭療法経験. 第41回日本心身医学会. 東京, 6月.
- 11) Obuchi K, Yamadera W, Itoh H, Ozone M. Clinical characteristics of circadian rhythm sleep disorders. 3rd Congress of Asian Sleep Research Society. Bangkok, Dec.
- 12) 小野和哉, 穎原禎人, 牛島定信. 児童思春期保健医療における精神保健福祉センターの役割について. 第41回日本児童青年精神医学会. 三重, 10月.
- 13) 小曾根基裕. フルマゼパム投与がミダゾラム麻酔後の主観的眠気, 作業能力, および夜間睡眠内容の変化に与える影響. 第25回日本睡眠学会. 横浜, 6月.
- 14) 塩路理恵子, 中村 敬, 牛島定信. 対人恐怖症女性例の類型化の試み. 第23回日本精神病理学会. 東京, 9月.
- 15) 高橋千佳子, 須江洋成, 中山和彦, 牛島定信. 成人てんかん例におけるロフラゼブ酸チエルの効果. 第34回日本てんかん学会. 東京, 9月.
- 16) 館野 歩, 大滝紀宏, 中村敬, 牛島定信. 入院森田療法により軽快した老年期発症の強迫性障害の一症例. 第18回日本森田療法学会. 札幌, 10月.
- 17) Tsuno N, Shigeta M, Hyoki K, Ushijima S. Functional disconnectivity and instability of the distribution of electrically active neurons in vascular dementia. 7th Int Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Washington DC, July.
- 18) Ushijima S. (Symposium) On atypical antipsychotics-Zotepine, from Japanese experiences. 2000年度中華民国精神医学会総会. 花蓮, November.
- 19) 和久津里行, 繁田雅弘, 穎原禎人, 角 徳文, 牛島定信. 慢性期分裂病の社会適応水準に対して家族の対応が及ぼす影響. 第21回日本社会精神医学会. 高知, 3月.
- 20) 山根茂雄, 小野和哉, 中村 敬, 牛島定信. 最近の神経症圏の病態における世代間の相違—外来症例に関するSCL-90Rを用いた検討—. 第21回日本社会精神医学会. 高知, 3月.

IV. 著 書

- 1) 伊藤 洋. 睡眠障害. 東京: NOVA 出版, 2000.
- 2) 笠原洋勇. 痴呆に伴う精神障害と行動異常. 飛来俊策編. 痴呆症のすべて. 東京: 永井書店, 2000. p. 21-8.
- 3) 上別府圭子. 摂食障害の診断・心理テスト. 牛島定信, 山内俊雄責任編集. 臨床精神医学講座 S4: 摂食障害・性障害. 東京: 中山書店: 2000. p. 103-15.
- 4) 須江洋成. てんかん・精神分裂病. 橋本隆男編. 疾患と病態生理. 東京: 廣川書店, 2001. p. 439-61.
- 5) 牛島定信, 山内俊雄責任編集. 臨床精神医学講座 S4: 摂食障害・性障害. 東京: 中山書店, 2000.

小児科学講座

教授：衛藤 義勝	先天代謝異常，小児内分泌学
教授：久保 政勝	小児感染免疫学
教授：星 順隆 (輸血部へ出向)	小児血液腫瘍学，輸血学
助教授：伊藤 文之	先天代謝異常，小児内分泌学
助教授：白井 信男	小児腎臓病学
助教授：藤沢 康司	小児血液腫瘍学
講師：所 敏治	先天代謝異常
講師：井田 博幸	先天代謝異常
講師：大橋 十也 (DNA 研に出向)	先天代謝異常
講師：内山 浩志	小児血液腫瘍学
講師：玉置 尚司	小児感染免疫学
講師：及川 剛	小児腎臓病学

研究概要

小児科講座の研究は主に DNA 関係の小児科学のハードの研究と小児の臨床を中心としたソフトの研究に分けられる。

ハード面の研究では先天性脂質，ムコ多糖症を中心とした日本人患者での遺伝子型を明らかにすると同時に疾患マウスを用いての遺伝子治療を AAV，レトロウイルスベクターを用いて研究開発を行いヒトでの遺伝子治療を目指している。又最近無脳児，染色体の Anipleudy の症例で新しい細胞分裂のチェックポイントの異常症を見出している。悪性腫瘍の研究ではテロメラーゼ hTERT 遺伝子のアポトーシスへの誘導の研究，発ガンのメカニズムを cell cycle の面から検討している。アレルギーの研究ではマスト細胞でのサイトカイン産生，遺伝子の発現機構などアレルギー反応の基礎的な面から分子病態を明らかにしている。又アトピー性皮膚炎のインターフェロン γ の産生能の研究。ネフローゼ症候群のインターロイキン-4 受容体遺伝子多型との関連など幅広い研究をしている。又ソフト面では小児心疾患の ANP, BNP の分泌動態，成長ホルモン投与時のカルシウム代謝，癲癇の病理，思春期貧血の成因的研究，若年性関節リウマチの血球動態，急性脳症後遺症のリハビリテーション，極低出生体重児の父親の関係など広範囲の臨床研究が行われている。8つの研究班がおのおの基礎的，臨床的研究に取り組んでおり最近では DNA のテクノロジーを共通の場として共同研究が進んでいる。また小児科学のソフ

トの面ではこどもの心，養育などこれからの小児科学の重要な分野を占め今後の研究の発展に繋げる。

I. 代謝班

遺伝子解析グループは日本人 HHH 症候群の ORTN1 遺伝子，Sjogren-Larsson 症候群の FALDH 遺伝子，Fanconi-Bickel 症候群の GLUT2 遺伝子において他施設との共同研究により従来報告のない遺伝子変異を同定した。また，交通性水頭症を呈する特異なゴーシェ病の遺伝子解析を行うとともに臨床的に重症である日本人ゴーシェ病に対する酵素補充療法の効果について検討し高単位長期間投与の必要性を明らかにした。内分泌グループは CRF2- α -tr 遺伝子の isoform をクローニングしその機能及びラット脳内での局在を明らかにした。遺伝子治療グループはアデノウイルスをベクターとして肝細胞への効率的な遺伝子導入法を開発し，成熟ラットの脊髄運動神経ニューロンにグリア細胞株由来の神経成長因子 (GDNF) 遺伝子を遺伝子導入することにより脊髄運動神経ニューロンのアポトーシスが防止できることを明らかにした。さらに Sly 病マウスにおいて標的細胞としてマクロファージを用いて β -グルクロニダーゼ遺伝子をレトロウイルスをベクターとして遺伝子導入したところムコ多糖体の蓄積が改善することを証明した。

II. 神経班

① 後天性脳障害のリハビリテーションに関して，予後の指標とその問題点を臨床的に検討した。② 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 週齢頃までにこの核が成熟することを報告した。③ 被虐待児に神経学的予後の判定，小児脳の左右差の発達，West 症候群発症に関与する皮質病変の解析，小児てんかんに対する各種抗てんかん薬の効果の検討などを行っている。④ 極低出生体重児の長期予後と早期介入効果の研究に関しては，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各種発達指数を検討し，特定の地域において集団で発達促進のための介入事業を展開している。

III. アレルギー班

1996 年に臍帯血より，ヒトのマスト細胞を大量に培養する方法を確立して以来，ヒト・マスト細胞研究に関して世界をリードし続けている。この分野における 2000 年度の主な業績としては，健康成人末梢血から比較的大量のマスト細胞を誘導する画期的方

法を開発し、臍帯血（新生児）由来のマスト細胞と DNA チップをもちいて網羅的遺伝子機能解析を行い、新生児では IgE 受容体の遺伝子発現が特異的に抑制されていることを見いだしたことである。また、マウスのマスト細胞とは異なり、ヒトのマスト細胞には明確なサブセットもないことやヒト・マスト細胞のサイトカイン産生はインターフェロン γ 前処理によりほとんど遮断されることも注目を浴びた。このほか、国立小児病院として 2000 年度より発足したミレニアム・プロジェクト「遺伝子解析による喘息等アレルギー疾患対策・創薬推進事業」を行い、斎藤助教授はプロジェクト・リーダーに指名されている。

IV. 循環班

小児科循環器研究班では、1) 出生前を含む先天性心疾患の診断、治療、術後長期管理に関する研究、2) 心エコー法による E-max の測定、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、予後についての研究、7) ホルター心電図による自律神経機能の評価、8) 小児循環器領域におけるマグネシウム動態の研究、9) マグネシウムによる小児期の不整脈に対する治療の研究、10) 先天性心疾患における分子生物学、11) 小児期心疾患における一酸化窒素の動態、12) 小児期心疾患における ANP, BNP 分泌動態、等のテーマを設定し、研究・診療に従事している。

V. 血液班

悪性腫瘍、特発性血小板減少性紫斑病、鉄代謝の分野において、臨床研究を行っている。臨床面では、とくに、悪性腫瘍のグループが今まで蓄積された骨髄移植のノウハウを用い、わが国ではほとんど行われていない GM1 ガングリオシドーシス、神経性リポフスチン症等の先天代謝異常症に積極的に骨髄移植を行い、現在その結果を評価中である。特発性血小板減少性紫斑病においては、小児 ITP 治療暫定ガイドラインの全国調査を施行中である。鉄代謝においては、思春期貧血スクリーニング検査における ZPP の有用性に関して臨床的研究的に検討中である。

VI. 精神班

精神班では近年、「子どもへの虐待」、「子どものトラウマ」、「小児コンサルテーション・リエゾン」、「病児保育」、「入院患児の QOL」などをテーマとして研究を行ってきた。特にこの数年は子どもへの虐待に注目が集まり、虐待研究の委託を受けることが増加した。今年度も厚生科学研究・子ども家庭総合研究事業の委託の最終年で、「被虐待児の精神的問題に関する研究」を行った。被虐待児では愛着の問題、自己調節の問題、解離症状、トラウマ症状が多いことが明らかにされた。日本では殆ど行われていなかった研究であり、今後の治療を確立するために役立つと考えられる。また、一昨年度、性的虐待研究の一環として、他の研究者と一緒に日本における初めての性被害の頻度に関する全国調査を行った。その結果、女性の 6.4 人に一人が小学生までに性被害を受けていることが判明し、アジア性科学会で発表し、反響があった。虐待に関する他機関との連携における医療の役割に関しても分析を行ってきた。その結果、財団の助成を受けて、「医師のための虐待対応の手引き」を編集した。

「点検・評価」

代謝においては、研究室及び他施設との共同研究により英文の原著を 12 編発表できたことは評価に値すると思われるがパキキュロウイルスを用いた遺伝子治療、クラッペ病マウスに対する遺伝子治療、アジアのゴーシェ病の遺伝子変異の特徴などの研究については論文発表ができておらず今後の課題と考えられた。

神経班においては、神経系の発達を臨床的・実験的観点から広く検討した。各分野で継続課題の進展が見られ、学会等で発表できるまでになった。今後は社会問題化している発達障害児に関する研究、特に高次機能の解析が研究班として必要と思われる。

アレルギー班においては、原著論文の大部分は斎藤助教授が部長を兼任する国立小児病院小児医療研究センター・アレルギー研究室にて斎藤助教授の指導のもと行われた。これらの成果により、斎藤助教授は学会で最も権威のある 2000 年度日本アレルギー学会アストラゼネカ研究奨励助成を受賞した。

循環班においては、日常臨床に追われることが多く、研究がなかなか進まないのが現状である。そうしたなかでも学会発表は積極的に取り組むことができている。論文にすることが大切である。

精神班は班員も少なく、歴史も浅い。しかし、その中で行ってきた研究は、臨床に直結していたり、行

政の施策決定に具体的に役立つ研究が多い。小児精神医学自体が日本では未成熟であり、専門家も少ない中で、現在はそのような研究が求められている。発展の途上の分野である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsuda K (National Children's Hosp), Katsunuma T, Iikura Y (Showa Univ), Saito H, Akasawa A. Adreno-cortical function in patients with severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 35-9.
- 2) Tachimoto H, Ebisawa M, Hasegawa T, Kashiwabara T, Ra C, Bochner BS, Miura K, Saito H. Reciprocal regulation of cultured human mast cell cytokine production by IL-4 and IFN-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(1): 141-9.
- 3) Ahn K¹⁾, Takai S²⁾, Pawankar R³⁾, Kuramasu A⁴⁾, Ohtsu H⁵⁾, Kempuraj D⁶⁾, Tomita H⁷⁾, Matsumoto K⁸⁾, Akasawa A, Miyazaki M⁹⁾ (¹National Children's Hosp, ²Osaka Univ, ³Nippon Med Sch, ⁴Tohoku Univ), Saito H. Regulation of chymase production in human mast cell progenitors. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(2): 321-8.
- 4) Akaiwa M¹⁾, Yu B²⁾, Umeshita R³⁾, Terada N²⁾, Suto H³⁾, Ohshima K⁴⁾, Koga T⁵⁾, Arima K⁶⁾, Matsushita S⁷⁾, Saito H, Ogawa H⁸⁾, Furue M⁹⁾, Hamasaki N¹⁰⁾, Izuhara K¹¹⁾ (¹Kyushu Univ, ²Chiba Univ, ³Juntendo Univ, ⁴Fukui Med Coll, ⁵Kumamoto Univ). Localization of human interleukin-13 receptor in non-hematopoietic cells. *Cytokine* 2001; 13(2): 75-84.
- 5) Iida M, Matsumoto K¹⁾, Tomita H²⁾, Nakajima T³⁾, Akasawa A, Ohtani NY⁴⁾, Yoshida NL⁵⁾, Matsui K⁶⁾, Nakada A⁷⁾, Sugita Y⁸⁾, Shimizu Y⁹⁾, Wakahara S¹⁰⁾, Nakao T¹¹⁾, Fujii Y¹²⁾, Ra C¹³⁾, Saito H (¹National Children's Hosp, ²Gunma Univ, ³Taisho Pharmaceutical Co, ⁴Juntendo Univ). Selective down-regulation of high affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) alpha-chain messenger RNA among transcriptome in cord blood-derived versus adult peripheral blood-derived cultured human mast cells. *Blood* 2001; 97(4): 1016-21.
- 6) Pawankar R¹⁾, Takizawa R²⁾, Yamagishi S³⁾, Saito H, Iikura Y⁴⁾, Yagi T⁵⁾ (¹Nippon Med Sch, ²Showa Univ). Novel roles of mast cells in modulating IgE-mediated allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124(1-3): 166-8.
- 7) Ebisawa M, Emoto Y, Tachimoto H, Sugizaki C, Iikura Y (Showa Univ), Saito H. Adherence of eosinophils to endothelial cells stimulated with human mast cell supernatants. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124(1-3): 290-1.
- 8) Saito H, Kempuraj D¹⁾, Tomikawa M, Tomita H²⁾, Ahn K³⁾, Iikura Y (¹National Children's Hosp). Human mast cell colony-forming cells in culture. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124(1-3): 301-3.
- 9) Tachimoto H, Hudson SA¹⁾, Bochner BS¹⁾ (¹Johns Hopkins Univ). Acquisition and alteration of adhesion molecules during cultured human mast cell differentiation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): 302-9.
- 10) Tachimoto H, Burdick MM¹⁾, Hudson SA¹⁾, Kikuchi M²⁾, Konstantopoulos K³⁾, Bochner BS¹⁾ (¹Johns Hopkins Univ). CCR3-active chemokines promote rapid detachment of eosinophils from VCAM-1 in vitro. *J Immunol* 2001; 165(5): 2748-54.
- 11) Katsunuma T, Fujita K¹⁾, Mak JC²⁾, Barnes PJ³⁾, Ueno K⁴⁾, Iikura Y⁵⁾ (¹Showa Univ, ²London Univ). Beta-Adrenergic agonists and bronchial hyper-reactivity: Role of beta 2-adrenergic and tachykinin neurokinin-2 receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(1 pt. 2): S104-8.
- 12) Eto Y, Ohashi T. Gene therapy/cell therapy for lysosomal storage disease. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23(3): 293-8.
- 13) Futagawa Y., Okamoto T., Ohashi T., Eto Y. Efficiency of adenovirus-mediated gene Transfer into hepatocytes by liver asanguineous perfusion method. *Res Exp Med* 2000; 199(5): 263-74.
- 14) Ohashi T, Yokoo T, Iizuka S, Kobayashi H, Sly WS (St Louis Univ), Eto Y. Reduction of Lysosomal storage in murine mucopolysaccharidosis type VII by transplantation of normal and genetically modified macrophages. *Blood* 2000; 95(11): 3631-3.
- 15) Watabe K, Ohashi T, Sakamoto T, Kawazoe Y¹⁾, Takeshima T²⁾, Oyanagi K³⁾. Inoue K, Eto Y, Kim SU (¹Tokyo Metropolitan Inst Neuroscience). Rescue of lesioned adult rat spinal motoneurons by adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci Res* 2000; 60: 511-9.
- 16) Tsujino S¹⁾, Kanazawa N¹⁾, Ohashi T, Eto Y, Saito T²⁾, Kira J²⁾, Yamada T²⁾ (¹National Inst Neuroscience, ²Kyushu Univ). Three novel muta-

- tions (G27E, insAAC, R179X) in the ORNT1 gene of Japanese patients with HHH syndrome. *Ann Neurol* 2000; 47(5): 625-31.
- 17) Sakamoto T, Watabe K, Ohashi T, Kawazoe Y¹⁾, Oyanagi K¹⁾, Inoue K, Eto Y (National Inst Neuroscience). Adenoviral Vector mediated GDNF gene transfer prevents death of adult facial motoneurons. *Neuroreport* 2000; 11(9): 1857-60.
- 18) Tsukuno M, Suzuki H, Eto Y. Reply to the critique: Pfeiffer syndrome is most likely caused by haploinsufficient mutation of FGFR2 in our cases. *J Craniofac Genet Dev Biol Dev Biol* 2000; 20: 112-8.
- 19) Miyata I, Inagami T (Vanderbilt Univ), Eto Y. Physiological Function and Localization of a Short Isoform of the Corticotropin-Releasing Factor Receptor Subtype (CRF2 α -tr) in the Rat Brain. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2000; 9(2): 55-62.
- 20) Ida H, Rennert OM (NIH, USA), Kobayashi M, Eto Y. Effects of enzyme replacement therapy in 13 Japanese pediatric patients with Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2000; 160: 21-5.
- 21) Shiihara T¹⁾, Oka A¹⁾, Suzaki I¹⁾, Ida H, Take-shita K¹⁾ (Tottori Univ). Communicating hydrocephalus in a patient with Gaucher's disease type 3. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 234-6.
- 22) Tsuda M¹⁾, Kitasawa E¹⁾, Ida H, Eto Y, Owada M¹⁾ (Nihon Univ). A newly recognized missense mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 867-72.
- 23) Aoki N, Suzuki H, Ito K, Ito M. A novel point mutation of the FALDH gene in a Japanese family with Sjogren-Larsson syndrome. *J Invest Dermatol* 2000; 114(5): 1065-6.
- 24) Iyori H, Bessho F¹⁾, Ookawa H²⁾, Shirahata A³⁾, Miyazaki S⁴⁾, Konishi S⁵⁾, Fujisawa K, Akatsuka J⁶⁾ (Kyorin Univ, Tokyo Med Dent Univ, Univ Occupational and Environmental Health, Saga Medical Sch, Nishinari Public Health Cent, Seitoku Univ). Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2001; 79: 691-5.
- 25) Hamano S, Tanaka M (Saitama Children's Medical Cent), Kawasaki S, Nara T, Horita H, Kohno S. Regional specificity of localized cortical lesions in west syndrome. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 219-24.
- 26) Kawame H, Kurosawa K, Akatsuka A¹⁾, Ochiai Y¹⁾, Mizuno K²⁾ (Tokyo Metropolitan Inst Neuroscience, Katsushika Redcross Hosp). Polymicrogyria is an uncommon manifestation in 22q11.2 deletion syndrome (Letter to the editor). *Am J Med Genet* 2000; 94: 77-8.
- 27) Fujisawa K, Iyori H, Ookawa H¹⁾, Bessho F²⁾, Konishi S³⁾, Shirahata A⁴⁾, Miyazaki S⁵⁾, Akatsuka J⁶⁾ (Tokyo Med Dent Univ, Kyorin Univ, Nishinari Public Health Cent, Univ Occupational and Environmental Health, Saga Medical School, Seitoku Univ). A prospective randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobuline in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Intl J Hematol* 2000; 72: 376-83.
- 28) 星野健司, 小川 潔, 菱谷 隆¹⁾, 北澤玲子¹⁾, 寺野和宏 (埼玉小児医療センター). 純型肺動脈閉鎖に対するカテーテル治療戦略. *日小児循環器学会誌* 2000; 16: 742-50.
- 29) 落合幸勝. 小笠原村の乳幼児健診(一次健診に心理相談を導入して)乳幼児健診, 一次健診, 心理士. *日小児会誌* 2000; 104: 283.
- 30) 有田二郎, 前川喜平, 松島 宏, 衛藤義勝, 原田 徹, 羽野 寛, 森川建基. 先天性脱毛症と精神遅滞を伴った特異なてんかんの1例: 非定型欠神発作と夜間の部分けいれん発作の合併. *脳と発達* 2000; 32: 312-7.

II. 総 説

- 1) Tachimoto H, Bochner BS (Johns Hopkins Univ). The surface phenotype of human eosinophils. *Chem Immunol* 2000; 76: 45-62.
- 2) Kurihara M, Kumagai K, Nakae Y. Early onset childhood epilepsy with marked deterioration. *Brain Dev* 2000; 22: 201.
- 3) 斎藤博久. ヒト・ゲノム・プロジェクト. *内科* 2001; 87(3): 521-4.
- 4) 衛藤義勝. 先天性代謝異常症. *医事新報* 2000; 3957: 27-32.
- 5) 衛藤義勝. 肺癌に対する遺伝子治療. *カレントセラピー* 2001; 19: 23-7.
- 6) 井田博幸, 伊東 建, 衛藤義勝. 神経型 Gaucher 病の臨床症状, 遺伝子変異および治療. *小児科* 2000; 41: 57-64.
- 7) 星野健司. 小児循環器疾患におけるマグネシウムの役割. *循環制御* 1999; 20: 387-93.
- 8) 浜野晋一郎. アセタゾラミド負荷 SPECT. *小児内科* 2000; 32: 820-2.
- 9) 千葉康之. 小児におけるメラトニンの有用性. *小児*

III. 学会発表

- 1) Saito H, Tsujimoto G¹⁾, Iida M¹⁾, Matsumoto K¹⁾, Akasawa A, Yuyama-Ohtani N¹⁾, Lu-Yoshida N¹⁾, Ra C²⁾ (¹National Children's Hosp, ²Juntendo Univ). Selective down-regulation of high affinity IgE receptor alpha-chain messenger RNA among transcriptome in cord blood-derived, as opposed to adult peripheral blood-derived, cultured human mast cells. 57th Annual Meeting of American Academy of Allergy & Immunology. New Orleans, Mar.
- 2) Eto Y, Ohashi T, Shen J, Fetal gene therapy : adenovirus-mediated gene transfer to various organs from rat embryos during organogenesis. Third Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy. Denver, May.
- 3) Ida H, Eto Y. Effects of enzyme replacement therapy or bone marrow transplantation in 16 Japanese pediatric patients with Gaucher disease. The 6th International Symposium on Mucopolysaccharidosis and Related Disease. Minneapolis, Mar.
- 4) Ohashi T, Yokoo T, Kobayashi H, Sly WS, Eto Y. Reduction of lysosomal storage in sly mouse by transplantation of genetically modified CD18/CD11b positive cells. The 8th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, Sept.
- 5) Kobayashi M, Ida H, Eto Y. Maintenance dosage efficacy of enzyme replacement therapy in 13 Japanese pediatric patients with Gaucher diseases. The 8th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, Sept.
- 6) Kobayashi H, Ohashi T, Sly W, Eto Y. Baculovirus mediated gene transfer into the rat newborn mixed glial primary culture. The 8th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, Sept.
- 7) 小川 潔, 寺野和宏, 菱谷 隆, 北澤玲子, 星野健司, 大石 勉. 欠失を有する先天性心疾患児における免疫能の検討. 第 103 回日本小児科学会学術集会. 和歌山, 4 月.
- 8) 小川 潔, 浦島 崇, 菱谷 隆, 北澤玲子, 星野健司. 小児期心疾患における ANP, BNP の分泌動態の差異について. 第 36 回日本小児循環器学会総会. 鹿児島, 7 月.
- 9) 星野健司, 小川 潔, 菱谷 隆, 北澤玲子, 浦島 崇. QT 延長症候群における T 波パターンと臨床所見の関連. 第 36 回日本小児循環器学会. 鹿児島, 7 月.
- 10) Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R. Magnesium levels and its effect on arrhythmia in pediatric patients undergoing heart surgery. IX International Magnesium Symposium. Vichy, Sept.
- 11) 藤原優子, 寺野和宏, 上原里程, 布山裕一. 川崎病冠動脈後遺症の Multi detector-row computed tomography (MD-CT) による評価. 第 36 回日本小児循環器学会. 鹿児島, 7 月.
- 12) 浦島 崇, 菱谷 隆, 星野健司, 小川 潔. 川崎病における NO3-の動態. 第 36 回日本小児循環器学会. 鹿児島, 7 月.
- 13) 落合幸勝. 小笠原村の乳幼児健診(一次健診に心理相談を導入して)乳幼児健診, 一次健診, 心理士. 第 103 回日本小児科学会学術集会. 和歌山, 4 月.
- 14) 栗原まな, 熊谷公明, 中江陽一郎, 栗原和幸, 衛藤義勝. 重症心身障害医療におけるラテックスアレルギーの検討. 第 103 回日本小児科学会学術集会. 和歌山, 4 月.
- 15) 千葉康之, 伊東 建, 鈴木 薫, 川目 裕, 赤塚 章, 落合幸勝. 肢体不自由児施設を受診した被虐待児 28 例の検討—被虐待以前の児の状況から第 103 回日本小児科学会学術集会. 和歌山, 4 月.
- 16) 落合幸勝, 千葉康之, 鈴木 薫, 赤塚 章, 伊東 建, 川目 裕. 肢体不自由児養護学校における医療ケア実施のための研修の経験. 第 42 回日本小児神経学会. 大阪, 6 月.
- 17) 中江陽一郎, 熊谷公明, 栗原まな, 野田洋子. 小児の歩行発達 第 3 報: 運動位相に着目した検討. 第 42 回日本小児神経学会. 大阪, 6 月.
- 18) 有田二郎, 前川喜平, 松島 宏, 衛藤義勝, 原田 徹, 羽野 寛, 森川建基. 先天性脱毛症と精神遅滞を伴った特異なてんかんの 1 例: 非定型欠神発作と夜間の部分けいれん発作の合併. 第 42 回日本小児神経学会. 大阪, 6 月.
- 19) 望月美佳, 奈良隆寛, 浜野晋一郎, 今井祐之, 河崎早希子. Sturge-Weber 症候群 9 例の臨床経過. 第 42 回日本小児神経学会. 大阪, 6 月.
- 20) 千葉康之, 伊東 建, 鈴木 薫, 川目 裕, 赤塚 章, 落合幸勝. 肢体不自由児施設を受診した被虐待児 28 例の検討—肢体不自由児施設の果たす役割について. 第 42 回日本小児神経学会. 大阪, 6 月.
- 21) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 熊谷公明, 中戸川茂子, 樋口寿江, 米山明男, 衛藤義勝. 後天性障害に対する障害受容の検討—通常学級復学例の家族へのアンケート調査を通して—第 47 回日本小児保健学会. 高知, 11 月.
- 22) 瀬尾雅美, 落合幸勝, 林 良寛, 副田敦裕. 療育セ

ンターで紹介される超低出生体重児の傾向. 第 45 回日本未熟児新生児学会. 新潟, 11 月.

- 23) 内山浩志, 安西加奈子, 衛藤義勝, 北島晴夫, 松永光平. 思春期貧血(鉄欠乏症)スクリーニングにおける ZPP 測定の有用性に関する検討. 第 103 回日本小児科学会総会. 和歌山, 4 月.

IV. 著 書

- 1) 小川 潔, 体動脈肺動脈短絡術の適応. 矢田純一, 柳澤正義, 山田規容子, 大関武彦編. 今日の治療指針 第 12 版. 東京: 医学書院, 2001. p. 333.
- 2) 落合幸勝, 山川邦子, 成澤 修, 佐藤政広, 高橋明子, 熊谷公明. 重症脳性運動障害重要事の日常における, 育児支援を目的とした理学療法と家族の評価. 平成 11 年度厚生科学研究費「重度・重複障害児・者の包括的医療・療育に関する研究」研究報告書 2000. p. 12-8.

V. その他

- 1) 落合幸勝, 高見葉津, 熊谷公明. 経管栄養を必要とした重症心身障害乳幼児への継続的食事指導の意義とその食事内容のビデオ作成の試み. 平成 11 年度厚生科学研究費「重度・重複障害児・者の包括的医療・療育に関する研究」研究報告書 2000: 19-24.
- 2) 栗原まな, 中江陽一郎, 熊谷公明. 重症心身障害児(者)のてんかん: てんかん重積状態の検討. 平成 11 年度厚生科学研究費「重度・重複障害児・者の包括的医療・療育に関する研究」研究報告書 2000: 43-50.

皮 膚 科 学 講 座

教 授: 新村 真人	神経線維腫症, ウイルス性皮膚疾患
助教授: 上出 良一	光線過敏症
講 師: 本田まりこ	ヘルペスウイルス感染症
講 師: 石地 尚興	ヒト乳頭腫ウイルス感染症
講 師: 江畑 俊哉	アトピー性皮膚炎
講 師: 竹内 常道	光皮膚科学

研 究 概 要

I. 神経線維腫症

神経線維腫症 (NF1) の不全型としてカフェオレ斑が, 分節に限局してみられる症例に典型的な NF1 の子供が産まれることがある。これに NF1 遺伝子の変異が関与しているか研究している。NF1 患者の約 2% に悪性神経鞘腫瘍 (MPNST) の発生をみる。8 例の NF1 に合併した MPNST について SSCP 法と direct sequence 法により p53 変異解析を行ったが, 全例で変異は認めなかった。MPNST の生命予後はきわめて悪いものであり, 有効な治療法はないが, 樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた免疫治療を 2 症例に試みた。

II. ヘルペスウイルス感染症

水痘・帯状疱疹ウイルスは, 初感染では水痘になり, その後, 三叉神経節や脊髄後根神経節に潜伏感染する。潜伏期では, 環状の遺伝子として, 細胞あたり数コピー存在している。潜伏期に発現している mRNA は 6 種 (ORF4, 21, 29, 40, 62, 63) が知られており, これが再活性化に重要な役割を果たしているものと考えられている。我々は主要転写因子であり糖蛋白の gI (ORF67) プロモータを活性化させるには, ORF29 が重要であることを mutant cosmid 法により明らかにした。また, gI に対する抗体は, 帯状疱疹罹患時に上昇するが, 重症例では軽症例と比べ有意に抗体価が低値で, 治癒促進のために局所で gI 抗体が消費されていると推論された。

III. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

疣贅状表皮発育異常症患者の human papilloma virus (HPV) について PCR 法, in situ hybridization 法, Southern blot 法で検討した。その結果皮膚の良性皮疹および悪性腫瘍から皮膚型である HPV20 型を, 中咽頭癌から粘膜型である HPV16 型を検出したので HPV の型と組織親和性について考

察を加えた。また、4例の疣贅状表皮発育異常症患者にSADBEやDNCBを用いたcontact immunotherapyを試みたが、感作が成立しなかったため、細胞性免疫異常を示唆する所見として報告した。

IV. 光線過敏症

光線過敏症専門外来で行った光パッチテストの結果をみると、光接触皮膚炎の原因物質も時代と共に変遷する。サンスクリーン剤や化粧品に紫外線吸収剤として含有されるオキシベンゾンに光パッチテスト陽性となった3例や、消炎鎮痛外用剤であるケトプロフェンによる光接触皮膚炎の5例につき報告した。

日光蕁麻疹は屋外活動が極度に制限される点で患者のQOL低下は著しい。日光蕁麻疹40例をまとめると共に、経過を追跡し得た24例について、抗ヒスタミン薬による治療効果、予後、QOLの変化を検討した。徹底的な光線暴露の回避もさることながら、積極的に日光暴露し耐性を誘導する方法もQOL維持には有効であった。一般への情報発信として様々な機会をとらえて紫外線の有害性と防御法について啓発を行った。

V. 接触皮膚炎

接触皮膚炎、薬疹の原因検索を中心に週3回パッチテスト外来が行なわれている。接触皮膚炎のパッチテストでは、日常一般的なものが中心であるが、以前より継続して掌蹠膿疱症の原因検索のための金属パッチテストや、ラテックスとフルーツ等の食物アレルギーの関連性について検討を行っている。本年度はシナモンアレルギーやソバとラテックスとの交叉性について検討した。また近年注目されているシックハウス症候群の症例を数例経験し、パッチテスト等の精査を行い、治療指針を含めてまとめた。

VI. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎(AD)では、痒みのために不眠を訴える患者が多く本症の難治化の一因になっていると思われる。ADにおける睡眠障害の病態、睡眠と搔破の関連について終夜ポリグラフにて検討した。6例全例で昼間の基礎脳波で傾眠傾向がみられ、入眠潜時の延長、中途覚醒の増加、睡眠効率の低下が認められ重症例でその傾向が著しかった。また、搔破のほとんどは覚醒から睡眠1相に観察され第3相から第4相およびREM睡眠時にはほとんど見られなかった。activity monitorを成人型ADの夜間搔破の測定に応用したAD18例で、同時に記録した赤外

線ビデオによる夜間の全搔破時間との間に有意な相関が得られた。就寝中にactivity monitorを装着して得られたデータをパソコンに取り込み分単位の手の動きをtotal activityとして搔破量の指標としたところ、これがADの重症度とよく関連した。

VII. 乾癬

外来を受診する乾癬の患者数は年々増加傾向を示している。発症には、遺伝的要因のみならず、社会的因子によるものが多いとされている。治療について、今年度は高濃度の活性型ビタミンD₃外用剤ならびに、吸収を向上させたシクロスポリンが導入され、症状の顕著な改善を示す症例も多い。しかし、シクロスポリンの吸収量の増加に伴い、副作用が発現する症例の増加が問題になっている。

VIII. 皮膚悪性腫瘍

黒色腫、Paget病、基底細胞癌、間葉系悪性腫瘍などの術前・術後管理を総合的に行い、長期のフォローアップを行っている。Paget病102例の平均6年4ヵ月の観察では男女比2.64:1、初診時平均年齢68歳、発症から初診までの平均期間は3年4ヵ月であった。部位は外陰単独93、腋窩単独2、肛門単独3、外陰部+片側腋窩2、外陰部+両側腋窩1、外陰部+片側腋窩+肛門1例であり、手術は96例で施行した。鼠径リンパ節生検19例、郭清28例中、片側リンパ節転移10例、両側リンパ節転移5例であった。5生率は83.3%であった。

IX. レーザー治療

太田母斑はQスイッチルビーレーザー治療が最も有効な疾患であり、約2ヵ月の間隔で4~5回照射すると色調はかなり改善する。老人性色素斑、雀卵斑などの表在性色素病変は、ほぼ一回の治療で色調は改善するが、扁平母斑は照射1~2ヵ月後に再発する症例が多い。単純性血管腫に対するパルス色素レーザーの治療成績は、病型、病変部位、治療開始年齢などにより異なる。莓状血管腫に対して生後半年以内にパルス色素レーザー治療を早期に開始することで腫瘍の隆起を抑え、さらに色調を改善することができ、経過観察する場合に比べ1~2年は早く治療できる。高出力、パルス幅の短いウルトラパルス炭酸ガスレーザーは、皮膚を均一な深さでアブレーションできる。最近、増加傾向にある高齢者に多い日光角化症の治療に用いることで、短い治療時間で確実に病変部を除去し、整容的にも満足いく結果を得ることができる。

「自己・評価」

神経線維腫症では、MPNSTの生命予後を改善する治療法の確立とモザイク症例の遺伝解析が今後の課題であろう。ヒト乳頭腫ウイルス感染症では、疣贅状表皮発育異常症患者の樹状細胞機能に関する研究を開始することが出来た。光線過敏症での日光蕁麻疹患者のQOLについての検討はこれまで内外でなされておらずユニークな視点の臨床研究である。

接触皮膚炎外来では、これまで蓄積した各々の疾患のパッチテスト結果を系統的にまとめる必要がある。アトピー性皮膚炎では、痒痒、掻破の客観的評価法の確立と成人型アトピーのステロイド外用剤以外治療法の確立が今後の課題である。乾癬外来では、今後は治療方法を中心に症例の蓄積ならびに臨床研究を行う必要がある。

皮膚悪性腫瘍では、樹状細胞とIL-12を用いた免疫療法の研究に積極的に参加している。レーザー治療外来では、莓状血管腫に対する早期パルス色素レーザー、ウルトラパルス炭酸ガスレーザーによる日光角化症の治療の臨床的研究を行ない成果を挙げている。

研究業績

I. 原著論文

1) Bruder CE¹⁾, Hirvela C²⁾, Tapia-Paez I³⁾, Fransson I⁴⁾, Segreaves R, Hamilton G⁵⁾, Zhang XX⁶⁾, Evans DG⁷⁾, Wallace AJ⁸⁾, Baser ME⁹⁾, Zucman-Rossi J⁹⁾, Hergersberg M⁷⁾, Boltshauser E⁹⁾, Papi L⁹⁾, Rouleau GA¹⁰⁾, Poptodorov G¹¹⁾, Jordanova A¹²⁾, Rask-Andersen H²⁾, Kluwe L¹³⁾, Mautner V¹³⁾, Sainio M¹⁴⁾, Hung G¹⁵⁾, Mathiesen T¹⁶⁾, Moller C¹⁷⁾, Pulst SM¹⁸⁾, Harder H¹⁹⁾, Heiberg A²⁰⁾, Honda M, Niimura M, Sahlen S¹⁾, Blennow E¹⁾, Albertson DG²¹⁾, Pinkel D³⁾, Dumanski JP^{1,22)} (¹Dept Molecular Med, Karolinska Hosp, ²Dept Otorhinolaryngol and Head and Neck Surg, Uppsala Univ, ³Dept Labo Med, UCSF Cancer Center, ⁴Dept Medical Genetics, St Mary's Hosp, ⁵Los Angeles, ⁶Laboratoire de Geneticque des Tumeurs, INSERM U43427, ⁷Institute of Medical Genetics, Univ Zurich, ⁸Div of Pediatric Neurol, Children Hosp, Zurich, ⁹Medical Genetics Unit, Dept of Physicalpathol, Univ of Florence, ¹⁰Centre of Research in Neurosci, Montreal General Hosp, ¹¹Dept of Neurosurg, Univ Hosp, Queen Giovanna, ¹²Labo of Molecular Pathol, ¹³Dept of Inikum, Nord Ochsenszoll, ¹⁴Dept of Pathol, Univ of Helsinki, ¹⁵House Ear Institute, Los Angeles, ¹⁶Dept of Neurosurg, Karolinska Hosp,

¹⁷Dept of Audiol, Sahlgrenska Univ, ¹⁸Div of Neurol, Cedars—Sinai Medical Center, ¹⁹Dept of Otorhinolaryngol, Linkoping Univ Hosp, ²⁰Dept of Medical Genetics, Rikshosp, ²¹Cancer Research Institute, UCSF Cancer Center, ²²Dept of Genetics and Pathol, Rudbeck Laboratory, Uppsala Univ). High resolution deletion analysis of constitutional DNA from neurofibromatosis type 2 (NF2) patients using microarray-CGH. *Hum Mol Genet* 2001; 10 (3): 271-82.

- 2) Itoh T, Linn S, Kamide R, Tokushige H, Katori N, Hosaka Y, Yamaizumi M. Xeroderma pigmentosum variant heterozygotes show reduced levels of recovery of replicative DNA synthesis in the presence of caffeine after ultraviolet irradiation. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 981-5.
- 3) Ishiji T, Ibe M, Kawase M, Niimura M. Patients with epidermodysplasia verruciformis show no response to contact immunotherapy. *Dermatology* 2001; 202: 76-7.
- 4) Ishiji T, Takagi Y, Niimura M. Cutaneous lymphomas in Tokyo: analysis of 62 cases in a dermatology clinic. *Int J Dermatol* 2001; 40: 37-40.
- 5) Ishiji T, Kawase M, Honda M, Niimura M, Yoshimura E, Sata T, Matsukura T. Distinctive distribution of human papillomavirus type 16 and type 20 DNA in the tonsillar and the skin carcinomas of a patient with epidermodysplasia verruciformis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1005-10.
- 6) Takeuchi A. What is your diagnosis? Benign or Malignant?. *Dermatopathology: Practical and Conceptual* 2001; 7: 18-20.
- 7) Ebata T, Iwasaki S, Kamide R, Niimura M. Use of a wrist activity monitor for the measurement of nocturnal scratching in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144(2): 314-8.
- 8) Matsushita T, Kamide R. Five cases of photocontact dermatitis due to topical ketoprofen: photopatch testing and cross-reaction study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 26-31.
- 9) Yano C, Ishiji T, Kamide R, Niimura M. A case of pemphigus vulgaris successfully treated with single filtration plasmapheresis. *J Dermatol* 2000; 27(6): 380-5.
- 10) 相澤 浩, 新村真人. 女性化膿性汗腺炎患者の血中アンドロゲンとインスリン動態について. *臨皮* 2001; 55(2): 105-7.

- 11) 上出良一, 井上奈津彦, 森永由紀. アトピー性皮膚炎患者とレクリエーション. アレルギー免疫 2000; 7(7): 38-44.
- 12) 本田まりこ, 小松崎眞, 峰咲幸哲, 新村眞人. 尿中単純ヘルペスウイルス抗体検査の有用性. 臨皮 2000; 54(5): 71-4.
- 13) 太田有史, 新村眞人, 澤田俊一, 山口利仁(高月整形), 平瀬雄一(埼玉成恵会病院形成外科). Amputation Neuroma の 1 例. 皮の臨 2000; 42(11): 1830-1.
- 14) 峰咲幸哲, 本田まりこ, 新村眞人, 横井 清. 種痘様水疱症と Epstein-Barr ウイルス感染. 臨皮 2000; 54(5): 15-20.
- 15) 大森一範, 新村眞人. 抗セントロメア抗体陽性であった皮膚筋炎. 皮病診療 2001; 23: 147-50.
- 16) 大森一範, 澤田俊一, 新村眞人. hydroxyurea 投与中に生じた外陰部びらん. 皮病診療 2000; 22: 337-40.
- 17) 小松崎眞, 横井 清, 本田まりこ, 新村眞人. 免疫不全者にみられた水痘再罹患例のまとめ. 臨皮 2000; 54(13): 1041-5.
- 18) 谷戸克己, 石地尚興, 伊丹聡巳, 上出良一, 新村眞人. 陰茎に生じた悪性黒色腫の 1 例. 臨皮 2001; 55(3): 269-72.
- 19) 谷戸克己, 石地尚興, 荻野聡子, 井上奈津彦, 本田まりこ, 新村眞人. 横紋筋融解症を合併した coma blister の 1 例. 臨皮 2000; 54(8): 602-4.
- 20) 早川祐子, 伊丹聡巳, 上出良一, 新村眞人. 尋常性乾癬の爪病変に対するステロイド局注療法. 臨皮 2000; 54(11): 939-41.
- 21) 早川祐子, 佐藤優子, 小松崎眞, 上出良一, 新村眞人. アンピロキシカムによる固定薬疹の 1 例. 臨皮 2000; 54(4): 312-5.
- 22) 天野雅子, 石地尚興, 上出良一, 新村眞人. 肺転移に対し胸腔内インターロイキン 2 注入が奏効した頭部血管肉腫の 1 例. 臨皮 2000; 54(7): 485-7.
- 23) Honda M, Niimura M. Herpes zoster in elderly people. Asian Med J 2000; 43(3): 174-9.

II. 総 説

- 1) 本田まりこ, 新村眞人. 帯状疱疹の治療. ペインクリニック 2001; 22(3): 389-92.
- 2) 新村眞人. 塩酸バラシクロビル錠. ペインクリニック 2000; 22(1): 93-5.
- 3) 上出良一. 抗菌化学療法薬による薬物アレルギー. 治療 2000; 82(増刊号): 1027-30.
- 4) 上出良一. 光線過敏症. 日皮会誌 2000; 110(12): 1880-2.
- 5) 本田まりこ, 新村眞人. 難治性外陰潰瘍と HIV 感染. 産婦の実際 2000; 49(5): 613-8.
- 6) 本田まりこ, 新村眞人. 帯状疱疹. 腎と透析 2000;

49(増刊号): 866-8.

- 7) 本田まりこ, 新村眞人. α ヘルペスウイルス感染の臨床 皮膚科領域. 日臨 2000; 58(4): 895-900.
 - 8) 石地尚興. 尖圭コンジローム. 感染と抗菌薬 2001; 4: 54-7.
 - 9) 石地尚興, 新村眞人. 疣とコンジローム. 治療学 2000; 34(9): 996-8.
- ## III. 学会発表
- 1) 新村眞人. NF1 患者に生じる MPNST での P53 遺伝子変異に関する検討. 神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療法指針作製に関する研究班 平成 12 年度第 2 回総会. 筑波, 1 月.
 - 2) 新村眞人. 樹状細胞を腫瘍細胞の融合細胞を用いた悪性末梢神経鞘腫瘍の免疫治療. 神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作製に関する研究班 平成 12 年度第 1 回総会. 東京, 10 月.
 - 3) 新村眞人. (シンポジウム) 遺伝性皮膚疾患の現況と患者のケア レックリングハウゼン病. 第 51 回日本皮膚科学会 中部支部学術大会. 大阪, 9 月.
 - 4) Kamide R. (Symposium) Photodermatoses in Japan. 13th International Congress on Photobiology. San Francisco, July.
 - 5) 上出良一. (シンポジウム) アトピー性皮膚炎の病態と診療をめぐる最近の進歩 心のケア. 第 50 回日本アレルギー学会. 横浜, 11 月.
 - 6) 上出良一. (教育講演) 20 世紀皮膚科学の総括 光線過敏症. 第 99 回日本皮膚科学会総会. 仙台, 5 月.
 - 7) 本田まりこ, 峰咲幸哲, 小松崎眞, 新村眞人, 高橋重雄(大塚製薬). 単純ヘルペスウイルス 2 型感染症における尿中 IgA の動態. 第 99 回日本皮膚科学会総会. 仙台, 5 月.
 - 8) 本田まりこ, 奥田智子, 白木公康, 新村眞人. 低用量アシクロビルの長期投与による単純ヘルペスウイルスのアシクロビル耐性株の出現頻度と感受性. 日本研究皮膚科学会第 25 回年次学術大会総会. 岐阜, 9 月.
 - 9) Honda M, Niimura M. Herpes zoster in Japanese elderly people. Fourth International Conference on Varicella, Herpes Zoster and PHN. La Jolla, Mar.
 - 10) 石地尚興, 谷野千鶴子, 大森一範, 上出良一, 新村眞人, 中山昌明, 秀 道広(広島大学医学部皮膚科), 天谷雅行(慶應大学医学部皮膚科). 自己免疫性皮膚疾患に対する血漿交換療法の経験. 第 50 回日本アレルギー学会総会. 横浜, 11 月.
 - 11) 石地尚興, 伊部美葉, 幸田公人, 本田まりこ, 新村眞人, 川瀬正昭(国立大蔵). 疣贅状表皮発育異常症に対する治療の試み. 第 99 回日本皮膚科学会総会. 仙台, 5 月.

- 12) Ishiji T, Ibe M, Kawase M, Niimura M. Epidermodysplasia verruciformis associated with lymphomas. 2nd International Conference of the Mor Kaposi Research Foundation. Budapest, Aug.
 - 13) 橋本 透. ウルトラパルス炭酸ガスレーザーによる治療経験. 第99回日本皮膚科学会総会. 仙台, 5月.
 - 14) 江畑俊哉. (シンポジウム)痒みの臨床—アトピー性皮膚炎. 第10回国際痒みシンポジウム. 東京, 10月.
 - 15) 米本広明, 上出良一, 新村真人, 江畑俊哉, 末永和栄, 土田誠一(青木病院検査科). アトピー性皮膚炎患者における睡眠障害の検討. 第51回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 大阪, 9月.
 - 16) Yano C, Honda M, Kamide R, Niimura M. Examination of 14 HIV-infected patients originally diagnosed on the basis of their cutaneous conditions The 6th China-Japan Joint Meeting of Dermatology. Xian, Sept.
 - 17) 大石慈子, 江畑俊哉, 上出良一, 新村真人. Activity Monitor による夜間搔破の測定第99回日本皮膚科学会総会. 仙台, 5月.
 - 18) 草間美紀, 米本広明, 井上奈津彦, 石地尚興, 上出良一, 新村真人, 樋口英二郎. 成人型アトピー性皮膚炎における心理社会的増悪因子の評価と治療への反映第30回日本皮膚アレルギー学会. 大阪, 7月.
 - 19) 萩原正則, 松尾光馬, 上出良一, 新村真人. 当科で経験した乳房外 Paget 病の統計的観察. 第15回日本皮膚外科学会総会. 宮崎, 9月.
 - 20) Itoh M, Sato K, Matsushita T, Kamide R. Prognosis and quality of life in patients with solar urticaria.. 13th International Congress on Photobiology. San Francisco, July.
- 良樹, 永倉俊和編. アトピー性皮膚炎. 東京: メディカルレビュー社, 2000. p. 245-8.
 - 7) 上出良一. CAD (chronic actinic dermatitis). 橋本公二, 宮地良樹, 瀧川雅浩編. 皮膚科診療プラクティス 10 治療にてこずる皮膚疾患. 東京: 文光堂, 2000. p. 212-4.
 - 8) 上出良一. ポルフィリン症. 新村真人, 瀧川雅浩編. 皮膚疾患最新の治療 2001-2002. 東京: 南江堂, 2001. p. 123-4.
 - 9) 本田まりこ, 新村真人. 成人のウイルス発疹症—大人の場合はどうする. 橋本公二, 宮地良樹, 瀧川雅浩編. 皮膚科診療プラクティス 10 治療にてこずる皮膚疾患. 東京: 文光堂, 2000. p. 133-5.
 - 10) 石地尚興. 免疫不全者のウイルス感染症—また出たんです. 橋本公二, 宮地良樹, 瀧川雅浩編. 皮膚科診療プラクティス 10 治療にてこずる皮膚疾患. 東京: 文光堂, 2000. p. 136-40.

IV. 著 書

- 1) 新村真人. 皮膚科領域のSTD (現状・検査・診断). 性の健康医学財団編. 性感染症/HIV 感染. 東京: メジカルビュー社, 2001. p. 97-101.
- 2) 上出良一. 光線過敏症. 医療薬学研究協議会編. 臨床薬物治療学 2000 年版: 疾病の解説と薬の使い方. 東京: アークメディア, 2000. p. 769-73.
- 3) 本田まりこ, 小松崎 眞, 新村真人. 帯状疱疹の治療. 勝岡憲生編. MB Derma 粘膜疾患診療マニュアル. 東京: 全日本病院出版会, 2000. p. 17-21.
- 4) 石地尚興. プライマリケアと薬物療法 (皮膚感覚器疾患). 武谷雄二編. 新女性医学大系 7 婦人科薬物療法. 東京: 中山書店, 2000. p. 149-53.
- 5) 橋本 透. 汗管腫とレーザー治療. 手塚 正編. MB Derma レーザー治療最前線. 東京: 全日本病院出版会, 2000. p. 27-32.
- 6) 本田まりこ, 新村真人. カポジ水痘様発疹症. 宮地

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
教授：兼平 千裕	放射線治療学
助教授：原田 潤太	放射線診断学
講師：山田 哲久	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. 診断部門

1. CT

1) 抗酸菌塗抹検査 (Gaffky) 陽性の肺 *Mycobacterium avium* complex 感染症の CT 所見を検討した。Gaffky 陽性群は肺野 S¹, S², S⁶ の結節や空洞が主体の結核類似型の所見を示し、より広汎な病巣の拡がりを示す傾向がみられた。空洞、気管支拡張、小結節は陰性群と有意差を認めなかった。

2) 近年の乳房温存手術普及から術前の病変の拡がり評価の重要性が高まった。多列検出器型 CT (MD-CT) の薄層スライス像により、これまで描出困難であったミリ単位の乳管内進展巣や多発病変の診断能が飛躍的に向上した。

3) MD-CT による冠動脈 CTA が冠動脈造影と一致し、非侵襲的冠動脈評価法として有用性を示した。また一回の呼吸停止下の撮像で様々な心時相の画像が得られ、駆出率など心機能評価法としても有用である。

2. MRI

1) 冷凍手術器を用いた MRI ガイド下凍結療法の治療を開始した。対象は原発性・転移性肝癌、腎癌、子宮筋腫で現在までに 6 例に -190°C までの凍結と自然解凍のサイクルを 2 回行った。低侵襲的で有効な治療法で、今後が期待される。

2) 超急性期脳梗塞症例の FLAIR 画像で血管閉塞を高頻度で高信号で描出、MR angiography と同等の結果であることが示された。また、拡散強調画像では拡散強調傾斜磁場 (b 値) を上昇させることで、より拡散計数を反映した画像をえられることが判明した。高 b 値拡散画像を脳梗塞症例や白質病変症例に適用、臨床的意義を検討している。

3) 胎児奇形につき TrueFISP 法を施行、水強調

画像の HASTE 法よりも高いコントラストと低い SAR (specific absorption rate) が得られ、有用であった。

3. 超音波

1) 昨年に続き、Basedow 病と橋本病の PFD における鑑別を試みた。前者は動脈血流優位、後者は動静脈がほぼ均等に分布していることが示され鑑別の可能性が示唆された。

2) Flash echo imaging 法と dynamic flow 法 (超音波造影検査) の有用性につき検討し、特に前者において、肝細胞癌、肝血管腫、転移性肝癌の特徴的所見が得られ、肝腫瘍の鑑別診断の可能性が示唆された。

3) Philips-ATL 社および日立メディコとの共同研究による新しい B モード画像である Real-time spatial compound imaging (SonoCT) 法を用い、乳癌・原発性肝癌・腎細胞癌等における有用性を検討し、画質向上による診断能改善を示した。さらに同法による三次元超音波画像や Extended Field of View (Panoramic Imaging) の有用性の検討を開始した。

4. Interventional Radiology (IVR)

1) マイクロカテーテルを用いた原発性肝癌に対する区域・亜区域塞栓術は予後の改善に寄与しており、市販されているマイクロカテーテルの物性特性について実験を行い、どのような特徴を有するのか評価した。

2) 有症状の子宮筋腫に対して血管塞栓療法の有用性を検討、対象となった 15 例全例で症状の改善を見た。なお、治療効果判定 dynamic MRI を行っている。

II. 核医学部門

1. Tc-99m DTPA エロソルクリアランスの計測により肺胞上皮透過性亢進を捉えることができる。これまで肺胞上皮透過性亢進が間質の炎症を早期検出に適していること、Ga-67 のび慢性肺集積を半定量的評価が間質性変化を鋭敏に捉えることを報告してきた。これらの方法を間質性肺炎、閉塞性肺疾患などを対象に臨床的意義を明らかにする研究が開始された。

骨髓移植後の GVHD による肺の間質性、閉塞性変化を鋭敏に捉える検査法として、Tc-99m DTPA エロソルクリアランス法と Xe-133 ガス洗い出し法が有用であることを報告した。

2. 放医研との共同研究として、肺癌に重粒子線治療を行った時に生じる局所肺傷害について、Tc-

99m MAA, Tc-99m Gas を用いた検討も現在進行中である。

3. 遺伝子診断により確定診断された OPCA, SCA3, SCA6 を対象とし、脳血流 SPECT の半定量的評価を行い検討した。現時点では症例数が不十分なこともあり、疾患ごとの特異的所見を見いだすに至っていない。今後症例を重ね報告する。前年度同様 Parkinson 病での I-123 MIBG の心筋取り込み低下についても検討がなされている。

4. 循環器内科とともに、冠動脈狭窄にロータブレッターの施行後に認められた脂肪酸代謝性剤 I-123 BMIPP の取り込み低下の意義について報告した。心房細動症例での I-123 MIBG の心筋取り込みの変化についても検討している。QGS (quantitative gated SPECT) の表示上、中隔壁運動が正常でも低下と表現されていたものを、normal data base の組み込みにより中隔壁運動低下症例との鑑別が簡便となった。

III. 治療部門

1. 放射線体外照射で皮膚は放射線進入路となるため、皮膚放射線耐容量を知ることが放射線治療の完遂の上で重要である。皮膚の機能上、皮膚付属器である汗腺の放射線感受性を知ることが重要と考え、愛知医科大学第 2 生理学教室との共同研究として機能的パラメータを用い、付属器を含めた皮膚の放射線感受性を検討している。

2. 血管内放射線照射は冠動脈狭窄に対する PTCA 後の再狭窄の予防を目的として欧米で臨床試験が行われている。血管内照射の作用機序については未だ確定していない。我々は家兎の血管内膜損傷モデルを用い、血管内膜への高線量率照射で有意に内膜増殖を抑制できることを証明した。現在、血管内照射に伴う血管内膜の反応を検討している。

3. 定位的放射線治療の確立によって、前立腺癌の放射線治療が注目されている。外部照射は非侵襲的であるが、治療期間が長く、毎回の照射に際し、標的容積の移動が懸念される。前立腺癌の生物学的特性を考慮すると、125I の小線源は低線量率で照射できるため、理想的と考えられる。わが国でも、今後使用できるようになると考え、準備を行っている。

「点検・評価」

放射線医学講座は画像診断、核医学、放射線治療の 3 部門に分かれ、研究項目は多岐にわたる。まず、診断部門では多列検出器型 CT での高い時間・空間分解能、また自由な断面での画像再構成が可能であ

る等の特徴を生かして様々な病態で進展範囲の評価を行い、特に冠動脈と乳癌ではその有用性を示した。MRI では拡散強調画像や新たな高速撮像での診断上の臨床的評価を行う一方、治療として MRI ガイド下凍結療法も試みられている。超音波でも造影検査や新たな撮像法における有用性、IVR においてもマイクロカテーテルの物質特性の実験など、いずれも実際の臨床に即した研究が行われている。核医学では Tc-99m DTPA エロソルクリアランスによる肺胞上皮透過性亢進の評価などが継続して行われている。治療部門でも皮膚付属器の放射線感受性の評価、血管内照射の有用性が引き続き検討されている。

臨床科の必要とする診断情報、あるいは治療を提供するという放射線医学講座の役割から、ハードの進歩が実際の臨床の進歩にいかに関結つくかを常に検証し、その結果を示す使命を担っている。これには他科との共同研究を含め、しっかりとしたプロトコールのもとでの研究を行い、上記のような成果をより多くの国内外の学会、医学雑誌で発信する必要がある。診断に関しては第三病院、青戸病院に本院と同一機種が設置され、共通したプロトコールに基づいた研究を行える環境が整いつつある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Tozaki M, Toi M, Miyamoto Y, Fukuda K. Power doppler sonography of breast masses: correlation of Doppler spectral parameters with tumor angiogenesis and histologic growth pattern. J Ultrasound Med 2000; 19(9): 593-600.
- 2) Sekine H, Kobayashi M, Honda H, Aoki M, Nakagawa M, Kanehira C. Skin reactions after breast-conserving therapy and prediction of late complications using physiological functions. Breast Cancer 2000; 7(2): 142-8.
- 3) Ganaha K, Yamada T, Ujita M, Irie T, Fukuda Y, Fukuda K. Intraarterial low-dose cisplatin via an indwelling port and concurrent radiotherapy for invasive bladder cancer. J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 379-84.
- 4) Ojiri H, Ujita M, Tada S, Fukuda K. Potentially distinctive features of sinonasal inverted papilloma on MR imaging. Am J Roentgenol 2000; 175: 465-8.
- 5) 戸崎光宏, 木村雅子, 田中 宏, 福田国彦, 二階堂孝. T2 強調像で低信号を呈する小腎細胞癌の病理組織学的検討. 日磁気共鳴医学誌 2000; 20(4): 189-95.
- 6) 戸崎光宏, 山下晃徳, 河上牧夫, 吉田和彦, 山崎洋

- 次, 福田国彦. Dynamic Multidetector-row CT による乳癌の拡がり診断—MPR 像と病理切片像との対比—. 日医放線会誌 2000; 60(11): 560-7.
- 7) 荻 成行, 有泉光子, 山岸恒雄, 縣 俊彦, 多田信平, 福田国彦. 前十字靭帯再建術後の MRI による移植腱評価. 日医放線会誌 2000; 60(11): 568-72.
- 8) 関根 広, 小林雅夫, 菅屋潤壹. 放射線照射による局所発汗障害の機序の解析. 発汗学 2000; 7(2): 67-70.
- 9) 戸崎光宏, 福田国彦, 加藤伸樹, 長谷川倫男, 大石幸彦, 宮沢善夫. Multidetector-row CT による腎癌の進展度診断—被膜外浸潤の病理組織学的検討—. 臨放線 2001; 46(2): 235-40.
- 10) 戸崎光宏, 山下晃徳, 河上牧夫, 武山 浩, 吉田和彦, 永田 徹, 内田 賢, 久保宏隆, 山崎洋次, 福田 安, 福田国彦. マルチスライス CT: 乳癌の拡がり診断における dynamic MD-CT の有用性. 臨放線 2000; 45(11): 1323-8.
- 11) 土肥美智子, 戸崎光宏, 福田国彦, 河野照茂, 大島襄. シンスプリント. 臨スポーツ医 2000; 17(臨増): 337-41.
- 12) 福光延吉, 森 豊, 大島統男. Gamut in Nuclear Medicine 9・ガリウムシンチグラフィで肝への低集積を示す症例. 臨核医 2000; 33: 57-9.
- 13) 戸崎光宏, 宮本幸夫, 福田 安, 福田国彦. 乳癌に対する新しい診断法—power Doppler US—. 臨画像 2000; 16(1): 104-8.

II. 総 説

- 1) 原田潤太. オープン型 MRI によるインターベンション. 慈恵医大誌 2000; 115(3): 333-46.
- 2) 氏田万寿夫, 井田正博, 福田国彦, 多田信平. 胸部疾患における MR: 効率的にガドリニウム造影剤を用いた検査法. 日磁気共鳴医学会誌 2000; 20(4): 159-69.
- 3) 氏田万寿夫, 三角茂樹, 多田信平, 福田国彦. 非結核性抗酸菌症の画像診断. 画像診断 2000; 20(9): 990-9.
- 4) 辰野 聡, 福田国彦. スポーツ外傷の画像診断, 肘関節・前腕・手関節・手. 日医放線会誌 2000; 60(4 付録): 6-10.
- 5) 辰野 聡, 福田国彦. 骨折診断の基本事項. 画像診断 2000; 16(10 月号増刊): 6-26.
- 6) 戸崎光宏, 畑 雄一. 画像からみた脳腫瘍. 病理と臨 2000; 18(10): 1009-13.
- 7) 福田国彦, 西岡真樹子, 戸崎光宏, 福田 安. 骨・関節・軟部組織領域における臨床的寄与と適応. 画像診断 2000; 20(2): 1364-73.
- 8) 井田正博, 三枝裕和, 菊池 悟, 小林 剛, 豊田圭子, 福田国彦. 脳梗塞と拡散画像. 画像診断 2000; 20

(11): 1222-31.

- 9) 土肥美智子. スポーツ科学における最新 MR 画像の応用 fMRI. 臨床スポーツ医 2000; 17: 58-62.
- 10) 西岡真樹子, 福田国彦. マルチスライス CT の臨床応用—骨関節・脊椎・四肢領域での応用. 臨床画像 2000; 17(3): 322-8.

III. 学会発表

- 1) 宮本幸夫, 戸崎光宏, 佐久間 亨, 白川崇子, 中田典生, 入江健夫, 福田国彦, 多田信平, 鈴木陽一, 片岡宏章. 肝疾患における PFD 法の使用経験. 日本超音波医学会第 73 回学術集会. 横浜, 5 月.
- 2) Irie T, Miyamoto Y, Tozaki M, Sakuma S, Shirakawa T, Fukuda K, Tada S. An experimental study of the mechanism of the urine jet phenomenon. 9th Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Florence, May.
- 3) Miyamoto Y, Tozaki M, Sakuma T, Shirakawa T, Nakata N, Irie T, Fukuda K. Pulsatile flow detection (PFD) in liver tumors. 9th Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Florence, May.
- 4) Sakuma T, Miyamoto Y, Toyoda K, Irie T, Shirakawa T, Tozaki M, Fukuda K. Pulsatile flow detection (PFD) in thyroid and breast tumors. 9th Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Florence, May.
- 5) Tozaki M, Miyamoto Y, Sakuma Y, Shirakawa T, Irie T, Fukuda Y, Fukuda K. Power Doppler use in breast masses: correlation of spectral analysis findings with pathological features. 9th Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Florence, May.
- 6) Shirakawa T, Miyamoto Y, Irie T, Sakuma T, Tozaki M, Yamagishi J, Fukuda K. Early evaluation of chemotherapeutic effect of malignant lymphoma by color/power Doppler ultrasound. 9th Congress of the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Florence, May.
- 7) Dohi M, Yoshihiro A, Mogami T, Nakata N, Harada J, Tada S, Touyama Y, Hirai K, Komura K, Takahashi T. Experimental investigation of artifact and MR temperature monitoring under microwave coagulation therapy. 3rd International MRI Symposium. Leipzig, May.
- 8) 関根 広, 小林雅夫, 菅谷潤壹(愛知医大). 放射線照射による局所発汗障害の機序の解析. 第 8 回日本発汗学総会. 名古屋, 8 月.

- 9) 福田国彦. マルチスライス CT の臨床応用. 第 19 回日本医用画像工学会. 東京, 8 月.
- 10) 武内弘明, 仲泊 聡, 土肥美智子, 原田潤太, 福田安, 畑 雄一, 多田信平, 福田国彦. FAIR-FLASH 法による前頭葉底部領域の fMRI. 第 28 回日本磁気共鳴医学会大会. 京都, 10 月.
- 11) 原田潤太. シンポジウム 3 「Interventional MRI」: オープン型 MRI による生検・治療への応用. 第 28 回日本磁気共鳴医学会大会. 京都, 10 月.
- 12) Fukumitsu N, Suzuki M, Tsuchida D, Uchiyama M, Ito Y, Iguchi Y, Mori Y, Harada J. A comparative study of the blood flow of the cerebellum and brainstem in patients with spinocerebellar degeneration (OPCA, SCA3, SCA6). The VII. Asia and Oceania Congress of Nuclear and Biology. Istanbul, Oct.
- 13) 内山真幸, 土田大輔, 福光延吉, 森 豊. 小児の閉塞性気管支炎, 間質性肺炎における Xe-133 および Tc-99m-DTPA エロソル肺シンチグラフィ. 第 40 回日本核医学会. 神戸, 11 月.
- 14) Toyoda K, Kawakami G, Fukuda Y, Kanehira C, Fukuda K, Tada S. Dynamic Multidetector CT of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. 86th Annual Meeting and Scientific Assembly of the Radiological Society of North America. Chicago, Nov.
- 15) Sakuma T, Fukuda Y, Fukuda K. Multidetector-row CT for the Detection of High-grade Coronary Artery Stenoses. 86th Annual Meeting and Scientific Assembly of the Radiological Society of North America. Chicago, Nov.
- 16) Nakata N, Miyamoto Y, Harada J, Tada S, Fukuda K. Ultrasound Virtual Endoscopy Combined with Three-dimensional Power Doppler Imaging: Its Clinical Feasibility and Pitfalls in Carotid Artery Atherosclerosis. 86th Annual Meeting and Scientific Assembly of the Radiological Society of North America. Chicago, Nov.
- 17) Yoshihiro A, Nakata N, Harada J, Tada S, Fukuda K, Tachibana S. Hand-held PC Reporting System Linked with PACS: Clinical Feasibility of Wireless LAN and Emergency Reporting. 86th Annual Meeting and Scientific Assembly of the Radiological Society of North America. Chicago, Nov.
- 18) Kandatsu S, Yoneyama R, Obata T, Mioze J, Yoshikawa K, Tsuji H. MR imaging of Mucosal

Malignant Melanoma in Head and Neck after Heavy Ion Therapy. 86th Annual Meeting and Scientific Assembly of the Radiological Society of North America. Chicago, Nov.

- 19) Tozaki M, Toyoda K, Fukuda K. MD-CT of the Cystic lesions of the Mandible. 5th International SOMATOM CT Scientific User Conferenc. Zurich, June.

IV. 著 書

- 1) 福田国彦, 蜂屋順一, 酒井邦夫, 平木祥夫編. TEXT 放射線医学. 第 2 版. 東京: 南山堂, 2000.
- 2) 辰野 聡, 多田信平, 野村恭也編. 21 世紀耳鼻咽喉科領域の臨床: CLIENT 21: 17. 頭頸部腫瘍. 東京: 中山書店, 2000.
- 3) 福田国彦, 作山攜子, 福田国彦, 水谷弘和編. 診誤りやすい正・異常の境界画像: 3. 骨・関節: 画像診断のための Normal variation atlas. 改訂増補版. 東京: メジカルビュー社, 2000.
- 4) 辻本文雄. 超音波医学辞典. 東京: 秀潤社, 2000.
- 5) 多田信平監修, 多田信平, 原田潤太, 田中 宏, 畑雄一, 森 豊, 砂川好光, 中田典生, 福田一郎, 三井田和夫. 画像診断クイックマスター. 東京: 日本医事新報社, 2001.
- 6) 福田国彦. 先天性骨性疾患. 福田国彦, 蜂屋順一, 酒井邦夫, 平林祥夫編. TEXT 放射線医学. 第 2 版. 東京: 南山堂, 2000. p. 379-92.
- 7) 辰野 聡, 多田信平. 頭頸部腫瘍の概略: 4. 診断: 1. 画像診断. 野村恭也, 小松崎篤, 本庄巖総編集. 21 世紀耳鼻咽喉科領域の臨床: CLIENT 21: 17. 頭頸部腫瘍. 東京: 中山書店, 2000. p. 38-50.

外科学講座第1

教授：山崎 洋次	小児外科
教授：穴澤 貞夫	消化器外科
助教授：小林 進	消化器外科
助教授：内田 賢	乳腺・内分泌外科
助教授：吉田 和彦	消化器外科，乳腺・内分泌外科
講師：長山 瑛	消化器外科
講師：又井 一雄	消化器外科
講師：水野 良児	小児外科
講師：高尾 良彦	消化器外科
講師：藤田 哲二	消化器外科
講師：秋葉 直志	呼吸器外科
講師：橋本 雄幸	消化器外科
講師：畝村 泰樹	消化器外科
講師：武山 浩	乳腺・内分泌外科
講師：河野 修三	消化器外科
講師：三澤 健之	消化器外科
講師：佐藤 修二	呼吸器外科

研究概要

1. 外科総論に関する研究

1. 代謝・栄養

同一の術式を施行した消化器外科手術患者 30 名を HDL 濃度 0.9 mmol/L を境に正常値 HDL 濃度患者群と低値群とに分け，術前，術中，のサイトカイン濃度の差異を検討した。術前値は両群間で有意な差は認められなかったが，術中の IL-6 濃度は HDL 正常群で明らかに低値であった。これにより，HDL がエンドトキシンとマクロファージの結合を阻害し，これ以降のサイトカインカスケードを抑制することが示唆された。

HDL の主要な成分は Apo-AI であるが，その投与により，ラットでエンドトキシン投与による致死率の著明な改善と有意な TNF- α の上昇抑制が得られた。

2. 感染

侵襲が高度は開胸・開腹食道癌手術における MRSA 対策として，ムピロシン軟膏の術前鼻腔内塗布の有用性に関して検討した。ムピロシン軟膏の使用により術後 MRSA 検出率，感染発症率は有意に低減し，術後肺炎の発症を抑制する傾向も認められた。しかし，術後平均在院日数や術後入院死亡などのパラメーターは改善されず，MRSA の制御そのものが患者の転帰を改善するとは考えられなかつ

た。

3. 外科腫瘍学

モノクローナル抗体 (MoAb) JT-95 は甲状腺癌に対する MoAb として当科にて開発されたが，この抗原物質はシアル酸化ファイブロネクチン (S-FN) であることが判明している。JT-95 を卵巣癌の組織と反応させたところ 80% 以上の症例において S-FN の発現を認めた。また S-FN の発現は妊娠中に上昇を認め，胎児存続のマーカーとしても現在使用されており，この分野での JT-95 の応用を検討中である。

II. 内分泌・乳腺外科に関する研究

乳癌温存手術において，術前に乳管内進展を含む病巣の拡がりを正確に診断する必要があり，多列検出器型 CT (MDCT) を用いて，その有用性を検討した。MDCT を術前に施行した乳癌患者 44 名を対象とした。病理所見に対する感度は 78.3%，特異度は 81.0% であった。Dynamic-MDCT は従来の Dynamic CT に比較して高い空間分解能と時間分解能を満たした検査方法である。短時間で施行可能であり，閉所恐怖症の患者にも使用でき，乳癌術前検査として有用と考える。

III. 呼吸器外科に関する研究

絶対治癒切除が行われた術後病理病期 I 期の非小細胞肺癌 56 例を対象に，微小リンパ節転移の有無を cytokeratin 19 の MoAb を用いた免疫組織化学染色で検出し，その臨床的意義を検討した。組織型別では扁平上皮癌に比較して腺癌に有意に陽性率が高かった。陽性例に再発が多い傾向がみられ，縦隔リンパ節微小転移陽性例は陰性例に比較して有意に予後不良であった。

IV. 消化器外科に関する研究

胃癌根治手術後における骨代謝について乳酸 Ca 活性型 VD3 製剤 calcitriol 作用と乳酸 Ca 単独による治療効果を検討した。この結果，乳酸 Ca と calcitriol の併用は乳酸 Ca の単独に比較して，胃癌根治手術後の腰椎および全身骨密度の増加に優れていた。一方，骨代謝のパラメーターは両群間に有意差は認められなかった。

膀胱癌でのモノクローナル抗体 JT-95 の発現を検討し，接着因子シアル酸化ファイブロネクチンと膀胱癌の易浸潤性との関係を検討した。膀胱癌細胞において接着因子シアル酸化ファイブロネクチンが発現し，同物質が周囲組織へ拡散することによってさらに癌

細胞が結合し、浸潤しやすい環境を作り出している可能性が示唆された。

原発巣の病理組織では判別できない転移の予測因子を検索するために、組織学的に差のない (I) 同時性肝転移群, (II) 異時性肝転移群, (III) 再発群の3群を抽出し、接着因子に着目して type IV collagen, MMP-7, laminin, cadherin の抗体を用いて免疫組織学的な検討を行った。いずれの抗体でも (I) > (II) > (III) の順で発現率の差を認め、とくにリンパ管内 MMP-7 は肝転移予測の有用なパラメーターとなる可能性が示唆された。

V. 血管外科に関する研究

当科で施行した腹部大動脈瘤 (AAA) に対するステントグラフト手術は6例であり、全例で留置に成功した。術後入院日数は5日以内が多く、開腹手術に比較すると侵襲が大きく軽減される。

ステントグラフト留置後の遠隔期におけるステント接合部不良によるステントの脱落や migration の問題はいまだに解決されていない。現在、この原因の一つと考えられるステント接合部 (attachment site) のサイトカイン発現する実験的な解明を行っている。

VI. 小児外科に関する研究

樹状細胞の転移抑制効果について、マウス神経芽腫細胞を融合させ、肝転移抑制効果について検討した。自然転移モデルにおいては局所再発、肝転移、リンパ節転移、血性腹水のいずれかがすべてのマウスで見られたが、樹状細胞による治療群では20%に局所再発、肝転移が出現したのみであった。

子宮内胎児への新しい遺伝子導入法として Gene Gun を採用し、その可能性を検討した。金粒子の表面に遺伝子を付着させ、高速のヘリウムで噴射し、生体の細胞に打ち込む方法である。マウスを用いた実験では導入効率は約88%で、遺伝子治療への応用が期待できた。

「点検・評価」

外科学講座第1の2000年度の文部省科学研究補助金の交付件数は23件であった。また2001年3月の時点での海外研究施設への留学者は8名で、悪性腫瘍に対する (遺伝子) 治療、胎児外科、内視鏡外科などに関する研究に世界の最先端施設で従事している。また大学院生3名も学内ならびに国内の研究施設へ派遣している。このように、指導者の育成や財源は整備されつつあるが、外科学講座の統合に

伴って人材をまず臨床中心に再配置したため、研究システムの再確立が遅れている。

今後は各々の外科学講座が蓄えた資産を有効に継承・活用しつつ、一方で従来の各講座の研究班の枠にとらわれない創造性豊かなチームを早急に組織し、業績が上がるよう努力したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kanai M, Kurobe M, Yamazaki Y. A model of bacterial translocation in neuroblastoma-bearing mice. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1701-5.
- 2) Saeki T, Mhashilkar A, Chada S, Branch C, Roth JA, Ramesh R. Tumor-suppressive effects by adenovirus-mediated mda-7 gene transfer in non-small cell lung cancer cell in vitro. *Gene Ther* 2000; 7: 2051-7.
- 3) Sun X, Majumder P, Shioya H, Wu F, Kumar S, Weichselbaum R, Kharbanda S, Kufe D (Dana-Faber Cancer Inst, Harvard Med School). Activation of the cytoplasmic c-Abl tyrosine kinase by reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2000; 275 (23): 17237-40.
- 4) Yoshida K, Yamazaki Y, Murai R, Hara A, Yoshizawa J, Ashizuka S, Kuwashima N. Laparoscopic evacuation of ovarian cyst followed by cystectomy. *Pediatr Endosurg Innov Tech* 2000; 4: 37-40.
- 5) Yoshida K, Yamazaki Y, Murai R, Yamashita A, Takeyama H, Uchida K. Endoscopically assisted extripation of giant fibroadenoma of the breast through transaxillary incision. *Pediatr Endosurg Innov Tech* 2000; 4: 37-40.
- 6) Yoshizawa J, Mizuno R, Yoshida K, Hara A, Ashizuka S, Kanai M, Kuwashima N, Kurobe M, Yamazaki Y. Inhibitory effect of TNP-470 on hepatic metastasis of mouse neuroblastoma. *J Surg Res* 2000; 93: 82-7.
- 7) 芦塚修一, 秋葉直志, 吉田和彦, 水野良児, 佐藤修二, 原章彦, 吉澤穰治, 桑島成央, 山崎洋次. 胸腔鏡下摘出術を施行した乳児気管支原性嚢胞の1例. *日小外会誌* 2000; 36: 876-80.
- 8) 藤岡秀一, 吉田和彦, 柳沢 晁, 畝村泰樹, 鈴木旦麿, 小林 進, 三澤健之, 青木照明, 山崎洋次. 腸管状腺癌における腫瘍血管新生と血管新生因子発現の臨床的意義. *日臨外会誌* 2000; 61: 2282-7.
- 9) 羽田丈紀, 河野修三, 織田 豊, 小林 功, 池上雅博, 山崎洋次. 腸管切除および狭窄形成術を施行した虚血性小腸炎の1例. *日臨外会誌* 2000; 33: 1831-4.

- 10) 井上裕子, 内田 賢, 中野聡子, 吉田和美, 山下見徳, 武山 浩, 吉田和彦, 鈴木正章, 山崎洋次. 14 歳女性に発症した若年性線維線種. 乳癌の臨 2000 ; 15 : 585-8.
- 11) 川野 勲, 村井隆三, 原田 徹, 山崎洋次, 青木照明. 腹腔鏡下胃部分切除術により切除された胃 glomus 腫瘍の 1 例. 日消外会誌 2000 ; 33 : 314-7.
- 12) 野尻卓也, 三森教雄, 吉田達也, 篠原寿彦, 朝倉 潤, 土肥直樹, 三好 勲, 山崎洋次, 羽野 寛. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. の 1 例. 日消外会誌 2000 ; 33 : 1905-9.
- 13) 小川匡市, 池内健二, 渡部通章, 金子 靖, 衛藤 謙, 藤川 亨, 高尾良彦, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 大腸癌における MMP-7, type IV collagen の免疫組織発現からみた肝転移予測. 日消外会誌 2000 ; 33 : 309-13.
- 14) 佐藤修二, 土屋昌史, 斎藤祐二, 塩谷尚志, 秋葉直志, 山崎洋次. 嗄声で発見された原発不明縦郭リンパ節腺癌の 1 例. 日呼外会誌 2000 ; 14 : 818-22.
- 15) 佐藤修二, 山下 誠, 鈴木英之, 秋葉直志, 吉村邦彦, 山崎洋次. 血清 CA19-9 が著明な高値を呈した肺腺癌の 1 例. 日呼外会誌 2000 ; 14 : 529-33.
- 16) 田代健一, 山内眞義, 高尾良彦, 大越英毅, 山崎洋次, 青木照明. Dubin-Johnson 症候群に合併した胆嚢癌の 1 例. 日臨外会誌 2000 ; 61 : 2453-7.
- 17) 畝村泰樹, 石田祐一, 中林幸夫, 山寺 仁, 大塚正彦, 中野聡子, 三澤健之, 橋本雄幸, 小林 進, 山崎洋次. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における術後感染予防: 抗菌薬単回投与と 2 日間投与の比較. 日消外会誌 2000 ; 33 : 1880-4.
- 18) 矢島 浩, 保谷芳行, 又井一雄, 河野修三, 織田 豊, 栗原 健, 村井隆三, 山崎洋次. 腸管膜脂肪壊死による仮性腸間膜嚢胞の 1 例. 日消外会誌 2000 ; 33 : 1835-8.
- 19) 吉田和彦, 黒部 仁, 原 章彦, 芦塚修一, 吉澤穰治, 三澤健之, 村井隆三, 水野良児, 山崎洋次. 小児外科医を対象とした内視鏡手術の hands-on course の意義と問題点: アンケート調査による分析. 日小外会誌 2000 ; 36(6) : 918-23.
- 20) 吉澤穰治, 水野良児, 吉田和彦, 原 章彦, 芦塚修一, 金井正樹, 桑島成央, 黒部 仁, 山崎洋次. マウス神経芽腫肝転移モデルにおける血管新生抑制物質の転移抑制効果. 日小外会誌 2000 ; 36(5) : 845-52.
- 21) 佐藤修二, 松平秀樹, 朝倉 潤, 平野 純, 鈴木英之, 尾高 真, 三好 勲, 増淵正隆, 秋葉直志, 山崎洋次. I 期非小細胞肺癌における微小リンパ節転移の検出とその臨床的意義. 日呼外会誌 2000 ; 14 : 791-6.
- 22) 高木正道, 秋葉直志, 増淵正隆, 吉田和彦, 山崎洋次. 光重合性吸収性ハイドロゲル (Advaseal™) を用いた肺断端処理法. 日呼外会誌 2000 ; 14 : 8-11.
- 23) 高尾良彦, 藤川 亨, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 肛門外科領域の「Day Surgery」. 外科治療 2000 ; 82 : 25-30.
- 24) 戸谷直樹, 萩原博道, 奥井重徳, 巷野道雄, 立原啓正, 石井義縁, 藤江由香, 山崎洋次. 血液透析用 blood access としての ePTFE グラフト EXXCEL™ の臨床成績. 腎と透析 2000 ; 48 : 235-7.
- 25) 吉田和彦, 芦塚修一, 原 章彦, 水野良児, 山崎洋次. 腹腔鏡下脾臓摘出術のクリニカルパス. 日内視鏡外会誌 2000 ; 5 : 403-7.
- 26) 藤川 亨, 高尾良彦, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 肛門機能からみた便失禁に対する Postanal Repair の意義. 日本大腸肛門病会誌 2000 ; 53 : 348-52.
- 27) 羽田丈紀, 笹屋一人, 岩本公和, 黒崎哲也, 飯野年男, 稲田省三, 高尾良彦, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 経肛門的内視鏡下マイクロサージャリーの工夫: クリップ法. 手術 2000 ; 54 : 1101-4.
- 28) 保谷芳行, 岡部紀正, 織田 豊, 栗原 健, 正岡直子, 平林 剛, 河野修三, 村井隆三, 又井一雄, 山崎洋次. Helicobacter pylori 感染における炎症性サイトカインの役割: 血清 IL-8, TNF- α 値の除菌効果判定としての有用性. 外科 2000 ; 62 : 800-3.
- 29) 池内健二, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 肛門周囲膿瘍. 外科 2000 ; 62 : 1486-90.
- 30) 尾高 真, 佐藤修二, 増淵正隆, 鈴木英之, 平野 純, 朝倉 潤, 山下 誠, 三好 勲, 秋葉直志, 山崎洋次. I 期非小細胞肺癌における VEGF および p53 蛋白発現の比較検討. 肺癌 2000 ; 40 : 11-5.

II. 総 説

- 1) 秋葉直志, 山崎哲資, 高木正道, 佐藤修二, 山崎洋次. 骨性胸壁切除後の再建手術. 手術 2000 ; 54 : 203-8.
- 2) 芦塚修一, 原 章彦, 水野良児, 吉田和彦, 山崎洋次. 鼠径ヘルニアの病像. 小児看護 2000 ; 23 : 2-8.
- 3) 村井隆三. 特集 手術に使用する器械マニュアル: 止血材料ならびに止血剤注入装置. 消外 2000 ; 23 : 697-703.
- 4) 萩原博道, 佐野 功, 山崎洋次. 標準的 blood access 手術における術式選択の判断基準—側々吻合法と測端的吻合法の選択に関して—. 腎と透析 2000 ; 別冊 : 138-42.
- 5) 池内健二, 三浦英一郎, 穴澤貞夫, 山崎洋次. ストーマリハビリテーション. 臨床医 2000 ; 26 : 1692-4.
- 6) 池内健二, 三浦英一郎, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 嵌頓痔核の外科的治療. 臨外 2000 ; 55 : 985-9.
- 7) 武山 浩, 井上裕子, 山崎洋次. 微小骨髄転移. 日臨 2000 ; 増刊 : 460-5.
- 8) 高尾良彦, 藤川 亨, 小川匡市, 金子 靖, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 直腸脱, Sigmoidocele の病態と臨床的意義. 外科治療 2000 ; 83 : 153-9.

9) 内田 賢. 高齢者乳癌. 日臨 2000; (58)増刊: 566-70.

III. 学会発表

- 1) Unemura Y, Kurosaki T, Yamazaki Y, Suzuki N, Hattori A, Takahashi S. Three-Dimensional image presenting subsegment of liver: one of the steps for virtual reality-aided hepatic surgery. 86th American College of Surgeons. Chicago, 10 月.
- 2) Yoshizawa J, Chapin CJ, Sbragia L, Albanese CT, Kitterman JA. Tracheal occlusion in fetal rats by microcautery: Effects on pulmonary epithelial differentiation. American Academy of Pediatrics 2000 Annual Meeting. Chicago, 10 月.
- 3) Misawa T, Kobayashi S, Ohkubo T, Suzuki K, Unemura Y, Hashimoto K, Yanagisawa S, Aoki T, Yamazaki Y. A clinical comparison between laparoscopic fenestration and open fenestration for symptomatic hepatic cysts. World Congress of Endoscopic Surgery. Singapore, 6 月.
- 4) Saeki T, Ito I, Lin Ji, Jack A. Roth, Rajagopal Ramesh. Systemic injection of cationic liposome deliver FHIT gene and suppress lung tumor in vivo. 86th American College of Surgeons. Chicago, 10 月.
- 5) Watanabe M, Ikeuchi K, Doi N, Mitsumori N, Anazawa S, Yamazaki Y. Gant-Miwa method combined with thiersch procedure is simple, minimally invasive, and still effective surgery for rectal prolapse. 86th American College of Surgeons. Chicago, 10 月.
- 6) Hoya Y, Matai K, Kawano S, Yamazaki S, Murai R, Yamazaki Y. The problem of autologous blood transfusion for the patients who underwent preoperative adjuvant chemotherapy: analysis of 5-FU and CDDP Concentration in the preserved autologous blood. 86th American College of Surgeons. Chicago, 10 月.
- 7) Kurihara T, Yoshizawa J, Misawa T, Yoshida K, Yamazaki Y. The impact of laparoscopy with carbon dioxide on immunologic function in a rat model. 86th American College of Surgeons. Chicago, 10 月.
- 8) Yamazaki Y, Yoshida K, Fukushima O, Koizumi S, Tanabe M, Morita T, Ogami M. Development of a core curriculum for the surgical education in japan. 20th Association for Surgical Education. Toronto, 5 月.

- 9) Yoshida K, Yamazaki Y, Mizuno R, Hara A, Ashizuka S. Early experience of concomitant laparoscopic cholecystectomy and splenectomy for patients with hereditary spherocytosis. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. Atlanta, 3 月.
- 10) Kurobe M, Yoshida K, Yamazaki Y, Mizuno R, Hara A, Ashizuka S. Laparoscopic surgery for infants with abdominal cystic diseases. International Pediatric Endosurgery Group. Atlanta, 3 月.
- 11) Tanabe Y, Maruyama M, Hao D, Omori K, Smith CV, Weglinski JK, Yanagisawa S, Aoki T, Yamazaki Y. Induction of long-term islet allograft survival in two rat strains by single allochimeric class I MHC molecule. 18th International Congress of The Transplantation Society. Rome, 8 月.
- 12) 正岡直子, 長山 瑛, 西村 真, 穴澤貞夫, 山崎洋次. m 癌, sm 癌のリンパ節転移率に対する検討: 組織型, 深達度亜分類, 脈管侵襲からみて. 72 回 日本胃癌学会. 新潟, 2 月.
- 13) 保谷芳行, 又井一雄, 川野 勸, 山崎哲資, 村井隆三, 山崎洋次. 自己血輸血の術前化学療法施行症例における問題点: 保存自己血中 5-FU および CDDP 濃度の検討. 100 回 日本外科学会. 東京, 4 月.
- 14) 大久保辰雄, Muench MO, Smith C, Harrison MR, 山崎洋次. 遺伝子導入後における胎児造血幹細胞能維持と分化成熟. 100 回 日本外科学会. 東京, 4 月.
- 15) 山崎洋次, 福島 統, 吉田和彦, 小泉俊三(佐賀医大), 森田孝夫, 大上正裕, 田辺政裕. 卒前教育における外科系コア・カリキュラムに関する全国アンケート調査: 日米間の教育認識の相違. 100 回 日本外科学会. 東京, 4 月.
- 16) 藤田哲二, 原 章彦, 今井 貴, 山崎洋次, 青木照明. 血清 HDL 値が侵襲時のサイトカイン分泌に及ぼす影響. 100 回 日本外科学会. 東京, 4 月.
- 17) 石田祐一, 中林幸夫, 山寺 仁, 畝村泰樹, 山崎洋次. 初代培養ヒト肝細胞を用いた人工肝臓の機能と実現への展望について. 100 回 日本外科学会. 東京, 4 月.
- 18) 山下晃徳, 戸崎光宏, 武山 浩, 吉田和彦, 永田 徹, 内田 賢, 久保宏隆, 福田国彦, 山崎洋次. 超音波検査による乳癌の早期診断: 非浸潤癌と乳腺症の鑑別診断. 8 回 日本乳癌学会. 横浜, 5 月.
- 19) 井上裕子, 武山 浩, 中野聡子, 吉田和美, 山下晃徳, 吉田和彦, 内田 賢, 山崎洋次. Quantitative RT-PCR 法による乳癌骨髄微小転移の検出と予後の検討. 8 回 日本乳癌学会. 横浜, 5 月.

- 20) 秋葉直志, 斎藤祐二, 塩谷尚志, 佐藤修二, 山崎洋次, 原田 徹, 鈴木正章, 河上牧夫. 胸膜の基本構成と肺癌の胸膜進展に関する評価について. 41回 日本肺癌学会. 東京, 11月.

VI. 著 書

- 1) 村井隆三. 「切らない」外科医をめざして. 和田 努. がんを治す内視鏡の名医大事典. 東京: 二見書房, 2000. p. 360.
- 2) 山崎洋次. まれな腫瘍(胸壁, 縦隔, 肺, 消化管など). 赤塚順一・土田嘉昭・藤本孟男・山崎洋次編. 小児がん. 東京: 医薬ジャーナル社, 2000. p. 689-700.
- 3) 山崎洋次. 外科的療法(小児がん治療における役割). 赤塚順一・土田嘉昭・藤本孟男・山崎洋次編. 小児がん. 東京: 医薬ジャーナル社, 2000. p. 177-89.
- 4) 山崎洋次. 門脈圧亢進症. 岡田 正, 伊藤藤雄, 高松英夫編. 標準小児外科学. 第4版. 東京: 医学書院, 2000. p. 180-3.
- 5) 池内健二. ストーマの治療. 穴澤貞夫. 実際ストーマ・ケア. 東京: へるす出版, 2000. p. 12-20.

V. その他

- 1) 吉田和彦. 外科医を取り巻く感染の現状と対策. ETHICON PERSPECTIVES 2000; 1(2): 2-3.
- 2) 内田 賢. 早期発見のために知っておきたいこと/乳癌. 明治生命ニュースレター2000: 3.
- 3) 秋葉直志. 具体的でわかりやすい医療情報サイト. 月刊 かん もっといい日 2000; 13(11): 114-5.

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: 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
助教授: 羽生 信義	食道癌の外科的治療, 消化管の運動生理
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
助教授: 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: 永田 徹	外科的感染症, 頸胸部疾患の外科的治療
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
講 師: 岡本 友好	肝・胆道・膵外科, 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
講 師: 鳥海弥寿雄	乳癌の診断と治療, 膵疾患の病態生理
講 師: 中田 浩二	消化管運動生理, 小腸移植, 食道疾患の外科治療
講 師: 小村 伸朗	逆流性食道炎の病態生理治療, 鏡視下手術, 炎症とサイトカイン
講 師: 鈴木 裕	食道外科, 代謝と栄養胃切除と骨代謝

研究概要

I. 基礎, 総論的研究

1. 癌病理グループ

胃癌分野においては多発胃癌の背景粘膜に多く合併するびまん性異所性胃粘膜下嚢腫の検討を行い、粘液染色からその機序について報告した。大腸癌分野では β -カテニンと形態、異型度の関連を検討し、 β -カテニンの蓄積量がde novo癌では多段階発癌によるものにくらべ少ないことを証明した。

2. 癌生化学グループ

抗癌剤の薬剤耐性克服に向けて、GST π との関連を報告した。

Ubiquitinの研究では、癌の糖代謝との関連について報告した。

3. 遺伝子グループ

肝臓に対する遺伝子治療の効率的な導入法の開発を行い、ラットに引き続いて、イヌにおいても門脈からの無血的肝灌流の有用性を報告した。さらに、原発性肝癌の治療では、油性造影剤との混和による経動脈的アデノウイルスの投与により、劇的な選択的導入の改善が得られ、TNF遺伝子を使用した腫瘍縮小効果を治療モデルで検討している。

DNA研究所悪性腫瘍部と行っている樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた抗腫瘍療法の基礎実験として、担癌宿主の樹状細胞の抗原提示能の解析を行っている。

栄養グループとの協力により、ベクターの経口投与を経腸栄養を利用することにより可能かどうか検討し、肝や小腸に発現を認めている。また、ES細胞の樹立を行い、細胞の機能解析を行い、アルブミン合成能などについて報告した。

4. 消化器生理グループ

幽門輪温存手術の術後胃排出能について動物実験を行い、幽門輪温存胃切除群に有意な胃排出遅延が認められた。消化管運動促進薬の下肢の血流量に与える影響について検討した。結果は消化管、下肢ともに有意に血流量が増加することが認められた。消化管運動における生体内リズムに関する検討では、空腹期と食後期の間に存在する一定のリズムを見出すことができた。

5. 周術期代謝グループ

ラットを用いた褥創実験モデルを開発し、栄養法による創傷治癒への影響を明らかにした。

II. 臨床的研究

1. 上部消化管

食道癌分野ではoutcome researchを主に行った。いわゆるチーム医療体制を構築、治療のガイドラインを作成して手術成績の検討を行った。治療成績は、縫合不全や術後肺炎は劇的に減少し、平均術後在院日数も17.2日まで短縮した。食道癌術後に早期より経腸栄養を導入し、術後の栄養、合併症の評価を行い、QOLの向上が得られたことを報告した。

上部良性疾患分野ではGERD症例における食道粘膜局所の炎症性サイトカインの動態について検討している。また、腹腔鏡下手術においてはNissen法とToupet法の比較をはじめとして、多角的な検討から標準術式の検討を行っている。さらにBarett食道症例の酸逆流と胃内酸環境の検討を行っている。

上部悪性疾患分野では早期胃癌に対する、迷走神経温存や幽門輪温存などの機能温存手術が術後のQOLの向上に寄与したことを報告した。また、胃全摘後回結腸間置再建術についても、良好なQOLが得られることを報告した。

胃癌におけるICGと赤外線を用いた新しいsentinel nodeのnavigation systemを開発し、縮小手術などの術式に反映させ、さらなる臨床的評価を行っている。

2. 下部消化管

大腸癌に対する有効な化学療法の確立について、新しいregimenを導入し、肝や肺転移に対する集学的治療の効果について検討している。

3. 肝胆膵

新しい肝離断器材として超音波凝固切開装置の有用性と安全性を、CUSAと比較し報告した。胆道では切除不能胆管癌に対する自作のカバードステントの有用性と、再開塞予防の工夫として体外照射とCDDP動注を併用し、生存率、開存率の改善を報告した。また、肝切除などの高侵襲手術におけるマーカーとしてurinary trypsin inhibitorの動態を検討している。

4. 胸部

胸腺腫に対し、確実な切除を目的として術前新しい化学療法のregimenを導入し成績について報告した。

5. 乳線, 内分泌

臨床検体を用いて、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を開発し、臨床応用している。抗エストロゲン薬および誘導体がDNAにおよぼす影響について検討し報告した。

「点検・評価」

基礎研究は従来の講座の研究を中心に研究活動、業績ともにおおむね維持されている。臨床面では診療部における外科学講座第1との協力により、症例数の増加のもとさらに高いレベルの解析が可能となってきた。

基礎、総論研究グループでは各基礎医学講座との提携により従来の講座の伝統的な酸関連疾患における基礎研究をはじめ、遺伝子診断や治療、ES細胞への着手など新しい分野の研究も着実に進んでいる。

臨床面では胃癌手術における ICG と赤外線を用いた新しい sentinel node の navigation system を開発し臨床的に評価を行い、消化管運動研究や鏡視下手術における術式の検討と同様学会にて高い評価を得ている。

今後は外科学講座統合に向けて基礎研究の在り方を模索しつつ、ひきつづき常に日常診療の診断、治療技術の向上に反映できる研究を行いたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Aoki T, Takayama S, Nimura H, Tsutsumi J. Effects of Medical Treatment on Gastric Mucosal Abnormalities in Gastroduodenal Ulcer Disease. *World J Surg* 2000; 24: 321-7.
- 2) Kajimoto T, Dinning PG¹⁾, Gibb DB¹⁾, de Carle DJ¹⁾, Cook IJ¹⁾ (St George Hosp). Neurogenic pathways mediating ascending and descending reflexes at the porcine ileocolonic junction. *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12(2): 125-35.
- 3) Kobayashi K, Okamoto T, Takayama S, Akiyama M, Ohno T, Yamada T. Genetic instability in intestinal metaplasia is a frequent event leading to well-differentiated early adenocarcinoma of the stomach. *Eur J Cancer* 2000; 36(9): 1113-9.
- 4) Futagawa Y, Okamoto T, Ohashi T, Eto Y. Efficiency of adenovirus-mediated gene transfer into hepatocytes by liver asanguineous perfusion method. *Res Expl Med (Berl)* 2000; 199: 263-74.
- 5) Omura N, Kashiwagi H, Chen G, Yano F, Suzuki Y, Aoki T. Effects of ecabet sodium on experimentally induced reflux esophagitis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 504-9.
- 6) Shiba H, Okamoto T, Futagawa Y, Yanagisawa S, Aoki T. The Possibility of Gene Transfer to Hepatocellular carcinoma an in vitro experiment. *Jikeikai Med J* 2000; 47(2): 113-20.
- 7) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 鈴木 裕, 青木照明. 胃食道逆流症に対する腹腔鏡下手術. *手術* 2000; 54(1): 77-81.
- 8) 柏木秀幸, 青木照明, 小村伸朗. 胃・食道逆流症の治療 3. 外科療法. *日内会誌* 2000; 89(1): 74-9.
- 9) 柏木秀幸, 青木照明, 小村伸朗. 腹腔鏡下選択的低位迷走神経切離術の改良点と課題. *手術* 2000; 54(3): 301-8.
- 10) 岡本友好, 二川康郎, 中村純太, 柳澤 暁, 山崎洋次, 青木照明. 胆道狭窄に対するメタリックステント留置法のコツ. *手術* 2000; 54(3): 385-9.
- 11) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明. 腹腔鏡下直腸癌手術における retrograde anterior resection の経験. *日内視鏡会誌* 2000; 5(1): 83-6.
- 12) 矢野文章, 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. endoscopic negative (GERD) 症例における pH モニタリングの役割. *胃分秘研会誌* 2000; 32: 5.
- 13) 羽生信義, 中里雄一, 向井英晴, 青木照明. 傍食道裂孔ヘルニアに対する腹腔鏡下手術. *手術* 2000; 54(4): 499-502.
- 14) 青木照明, 小村伸朗, 柏木秀幸. 外科的治療—いつ手術に踏み切るか? *消臨* 2000; 3(2): 213-6.
- 15) 柏木秀幸, 小村伸朗, 陳 鋼, 渡辺正光, 守屋祐介, 萩原栄一郎, 青木照明. 胃酸分泌抑制と胃内分泌細胞. *Ther Res* 2000; 21(1): 239-40.
- 16) 小村伸朗, 柏木秀幸, 陳 鋼, 金 哲宇, 矢野文章, 青木照明. 慢性逆流性食道炎モデルの確立. *Ther Res* 2000; 21(1): 223-4.
- 17) 青木照明, 柏木秀幸, 小村伸朗. 食道裂孔ヘルニア. *臨消内科* 2000; 15(7): 29-36.
- 18) 羽生信義, 青木照明, 小村伸朗, 柏木秀幸. 胃食道逆流関連疾患. *臨消内科* 2000; 15(7): 238-43.
- 19) 鈴木 裕. PEG と在宅経腸管理—Acute care & Chronic care—. *消内視鏡の進歩* 2000; 56(2): 25.
- 20) 青木照明, 羽生信義, 梁井真一郎. 食道内圧測定による診断と各種負荷試験. *日外会誌* 2000; 101(4): 333-5.
- 21) 萩原栄一郎, 中村紀夫. 消化性潰瘍出血および穿孔例の細菌学的検討. *日腹部救急医会誌* 2000; 20(4): 505-12.
- 22) 小村伸朗, 柏木秀幸, 陳 鋼, 矢野文章, 青木照明. 酸逆流による逆流性食道炎の実験モデル. *実験潰瘍* 2000; 27(1): 47-9.
- 23) 井上好央, 高山澄夫, 池上雅博. 胃癌同時性肝片葉性転移における臨床病理学的検討. *日臨外会誌* 2000; 61(6): 1418-24.
- 24) 鈴木 裕. PEG の交換とメンテナンス. *消内視鏡* 2000; 12(69): 802-3.
- 25) 金 哲宇. Computerized axial manometry

(CAM)を用いた胃食道逆流症に対する噴門形成術前後の噴門機能に関する臨床的研究. 慈恵医大誌 2000; 115(3): 377-84.

- 26) 福田信一郎. 術後腸間麻痺の病態とその回復過程における消化管運動改善薬の効果に関する実験的研究. 慈恵医大誌 2000; 115(3): 417-27.
- 27) 矢野文章. 逆流性食道炎病態におけるプロスタグランジンEの意義に関する実験的検討. 慈恵医大誌 2000; 115(3): 369-76.
- 28) 柏木秀幸, 石橋由朗, 小村伸朗, 萩原栄一郎, 青木照明. 残胃癌が最近注目される理由とその治療の実際. 臨外 2000; 55(12): 1374-81.
- 29) 河原秀次郎, 黒田陽久, 向井英晴, 佐藤慶一, 平井勝也, 青木照明. 腹腔鏡下直腸癌手術における retrograde anterior resection. 手術 2000; 54(13): 1993-8.
- 30) 萩原栄一郎. 十二指腸潰瘍患者の胃内分泌細胞動態におよぼす Helicobacter pylori 感染の影響に関する研究—H. pylori と胃粘膜 G 細胞および ECL 細胞—. 慈恵医大誌 2000; 115(6): 767-75.

II. 総 説

- 1) 青木照明. 日本消化器病学会のあゆみ. Gastroenterology の足跡 20世紀から21世紀へ向かって私のメッセージ 2000: 161-4.
- 2) 青木照明. 消化管外科学. 日医新報 2000; 3954: 12-7.
- 3) 青木照明. H. Pylori 時代の消化性潰瘍に対する外科治療の現状と将来. Tama Symposium Journal of Gastroenterology 2000; 14(1): 5-15.
- 4) 青木照明. 胃切除術後の食事. 暮らしと健康 2000; 55(4): 81.
- 5) 鈴木 裕, 青木照明. 胃切除骨障害. クリニシアン 2000; 47(490): 71-7.
- 6) 青木照明. Zollinger-Ellison 症候群. year note 2000; 2001: 511-5.
- 7) 青木照明. ガスターの足跡と21世紀に向けて. 新薬と治療 2000; 50(5): 4-19.

III. 学会発表

- 1) 柳沢 暁, 岡本友好, 中里雄一, 武内孝介, 青木照明. 高度胆嚢炎を伴う胆石症に対する胆道造影・X線透視下腹腔鏡下胆嚢摘出術. 第8回クリニカル・ビデオ・フォーラム (CVF). 東京, 2月.
- 2) 田部井功, 稲田晴生, 富田春郎, 矢野文章, 小村伸朗, 鈴木 裕, 金田利明, 田畑泰博, 久保宏隆. 粘度調整ゲル化剤を用いた経管栄養剤投与方法の胃食道逆流に対する効果と臨床使用経験. 第15回日本静脈経腸栄養学会. 大津, 2月.

- 3) 小村伸朗, 柏木秀幸, 鈴木 裕, 矢野文章, 二村浩史, 高山澄夫, 青木照明. 残胃炎における胃粘膜腹膜炎性サイトカイン動態と H. pylori 感染. 第72回日本胃癌学会総会. 新潟, 2月.
- 4) 萩原栄一郎, 中村紀夫, 堤 純, 藤田誠一郎. (シンポジウム) 上部消化管穿孔性腹膜炎の病態治療における新しい考え方. 第34回日本腹部救急医学総会. 久留米, 3月.
- 5) 小村伸朗, 青木照明. (シンポジウム) 逆流性食道炎における食道粘膜炎症サイトカインの測定意義. 第86回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 6) 梁井真一郎, 中田浩二, 羽生信義, 鳥居 明, 長又博之, 宮川 朗, 西川勝則, 向井英晴, 内山眞幸, 森豊, 青木照明. (ミニシンポ) 13C 呼気試験胃排出能検査の標準化のための検討. 第2回日本国際消化管運動研究会. 新潟, 4月.
- 7) 柳沢 暁, 柏木三喜也, 岡本友好, 中里雄一, 石井雄二, 武内孝介, 青木照明. (シンポジウム) 痔瘻に対する術中放射線照射の功罪. 日本肝胆膵外科関連会議. 名古屋, 5月.
- 8) 岡本友好, 柴 浩明, 中里雄一, 柳沢 暁, 青木照明. (リサーチフェロー) 超音波切開凝固装置による肝実質離断における安全性に関する実験的検討. 日本肝胆膵外科関連会議. 名古屋, 5月.
- 9) 永田 徹, 武石明精, 栗原邦弘, 富田春郎, 金田利明, 田部井功, 鳥海弥寿雄, 久保宏隆, 山崎洋次, 青木照明. 胸筋合併乳房切除時の即時乳房再建における血管内付き遊離腹直筋皮便の二重欠陥吻合法の試み. 第8回日本乳癌学会総会. 横浜, 5月.
- 10) 富田春郎, 田部井功, 久保宏隆, 青木照明, 堀チヨ, 脊山洋右, 加納和孝. タモキシフェンのアポトーシス誘導機構の検討 (ミトコンドリア電子伝達系より). 第8回日本乳癌学会総会. 横浜, 5月.
- 11) 中村純太, 二川康郎, 武内孝介, 青木照明. Indication of Metallic Stent for the Biliary Stricture of Lymphnode Metastasis in Hepatoduodenal Ligament from Non-Hepatobiliary Carcinomas. DDW AGA2000. San Diego, May.
- 12) 梶本徹也, 向井英晴, 羽生信義, 高山澄夫, 青木照明. (シンポジウム) Bauhin 弁における括約筋機能の実験的検討および胃全摘術後に置換された回結腸における Bauhin 弁の機能評価. 第42回日本平滑筋学会総会. 東京, 7月.
- 13) 柴 浩明, 岡本友好, 二川康郎, 中村純太, 青木照明, 大橋十也, 衛藤義勝. (シンポジウム) ラット原発性肝細胞癌に対する油性造影剤を用いた経動脈的遺伝子導入法の検討. 第11回日本消化器癌発生学会総会. 鳥取, 9月.
- 14) 岡本友好, 柳沢 暁, 青木照明. (ワークショップ)

QOLを考慮した根治切除不能悪性胆道狭窄における治療法の選択. 第42回日本消化器病学会総会. 神戸, 10月.

- 15) 柏木秀幸, 小村伸朗, 矢野文章, 石橋由朗, 鈴木 裕, 青木照明, 阿部貞信. (ビデオシンポジウム) 胃食道逆流症に対する腹腔鏡下噴門形成術: Nissen法とToupet法について. 第62回日本臨床外科学会総会. 名古屋, 11月.
- 16) Kaneda T, Tabei I, Tomita H, Komura N, Cho T, Nagata T, Kubo H, Hirai K, Aoki T. Concentration dependent CMF and CAF chemotherapies for postoperative breast cancer out comes at our department. 2nd European Breast Cancer Conference. Brussels, 9月.
- 17) 櫻村弘隆, 高山澄夫, 二村浩史, 安田武史, 梁井真一郎, 中田浩二, 青木照明. (ビデオ) 胃癌術後の消化管再建—我々の方法とその成績—. 第55回日本消化器外科学会総会. 宮崎, 7月.
- 18) Okamoto T, Nakasato Y, Yanagisawa S, Kashiwagi H, Inagaki Y, Aoki T. (Video Session) Hepatectomy using the ultrasonically activated scalpel. 4th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Brisven, May.
- 19) Nakamura J, Okamoto T, Futagawa Y, Shiba H, Yanagisawa S, Aoki T. Indication of metallic stent for the biliary stricture of lymphnode metastasis in heotoduodenal ligament from non-hepatobiliary carcinomas. 4th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Brisven, May.
- 20) Nimura H, Takayama S, Kashimura H, Sano Y, Aoki T, Ikegami M. (Symposium) Clinicopathological study of precancerous gastric mucosa intractable peptic ulcer patients receiving longterm conservative mainrenance therapy. 5th International symposium on Predictive Oncology and Therapy. Switzerland, Oct.

IV. 著 書

- 1) 青木照明, 櫻村弘隆, 安田武史, 橋爪由紀夫, 井上好央. 十二指腸癌. 外科治療 2000; 82(増刊): 781-4.

V. その他

- 1) 梶本徹也, 田代直, 成瀬 勝, 佐々木寿彦, 小川龍之介, 秋田治之, 井上好央, 青木照明, 池上雅博. 虚血性大腸炎を併発した回腸末端カルチノイドの1例. 消外 2000; 23(6): 1073-8.
- 2) 安田武史, 櫻村弘隆, 二村浩史, 高山澄夫, 青木照

明, 藤崎順子, 穴見美佳, 江藤哲哉, 安田小百合, 二村聡, 池上雅博. 超音波内視鏡で術前診断したびまん性異所性胃粘膜下嚢腫を合併した多発早期胃癌の1例. 消内視鏡の進歩 2000; 56(2): 62-3.

- 3) 吉田清哉, 中里雄一, 守屋祐介, 足利 建, 稲垣芳則, 青木照明. Press through pack 誤飲による回腸穿孔の1例. 日臨外会誌 2000; 61(8): 2076-80.
- 4) 河原秀次郎, 山崎一也, 向井英晴, 柏木三喜也, 青木照明. 悪性狭窄と鑑別が困難であった術後遅発性大腸狭窄の1例. 日臨外会誌 2000; 61(9): 2377-80.
- 5) 田代健一, 山内真義, 高尾良彦, 大越英毅, 山崎洋次, 青木照明. Dubin-Johnson 症候群に合併した胆嚢癌の1例. 日臨外会誌 2000; 61(9): 2377-80.
- 6) 柴 浩明, 高橋直人, 岡本友好, 中里雄一, 羽生信義, 青木照明. 皮膚筋炎に合併した食道癌の1例. 日臨外会誌 2000; 61(11): 2957-60.

青戸病院外科学

- 教授：高橋 宣胖 呼吸器・消化器疾患の外科的治療及び緩和医療
- 助教授：稲垣 芳則 門脈圧亢進症の病態と治療，肝移植
- 講師：柵山 年和 内視鏡外科，大腸肛門外科，癌化学治療，癌在宅治療
- 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：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。今年度で本講座は閉講であるので，研究も終局に入っており，多くの研究が達成された。

I. 手術

胃切除後の残胃における栄養血管の血流についての研究であり，特に幽門側胃切除に脾摘を合併した場合，胃全摘が必要かどうか残胃血流をレーザードップラー法で測定している。開腹直後，U領域の一定点で血流を測定，ついで，幽門側胃切除では切除直前の残胃流入血管が，短胃動脈(AGB)+後胃動脈(AGP)+左下横隔動脈(APIS)のみ，AGB+APISのみ，APISのみ，U領域下縁で血流遮断時の3地点同一点の血流を測定した。これにより開腹直後の血流を100%とし，各々の切除直前と切除後直後の値を計測して検討した。この結果は長谷川拓男が論文としてまとめ，発表した。

II. 抗癌剤感受性試験

1. 抗癌剤感受性試験

(1) 5-FUなどの時間依存性薬剤の感受性試験の評価は，濃度依存性薬剤と比較して抗癌剤と接触する時間が短いため過小評価し易い。それを解析するためコラーゲンゲルコートしたマイクロプレートを使用することにより培養時間を延長でき，従来のFDA法より5-FUの感受性が高まることがわかった。その基礎実験及び臨床材料を用いて実験を行い，良好な結果を得ている。

(2) 大腸癌の感受性試験及び5-FUの変換酵素であるDPD活性及びOPRThse活性を測定し感受

性の多解析を行っている。大腸癌62例における解析では，腫瘍内のDPDとOPRThse活性値は5-FUの感受性予測の指標となると推測された。

ところで現在まで行ってきた*in vitro* 抗癌剤感受性試験はある程度の臨床腫瘍材料が必要で，この点が検査を行う上での障害となっている。そこで，現在は感受性PCR法を利用した方法を研究中である。また大腸癌肝転移の一因子である，剥離癌細胞についての研究に分子生物学的マーカーの1つであるCK20，mRNAの発現を指標としたRT-PCR(reverse-transcription-PCR)を利用し，血中大腸癌細胞の検出が可能かどうか，また臨床例においてRT-PCR法により剥離癌細胞の検出に関する研究を施行，教室の渡邊一裕が論文としてまとめ，発表した。

2. 細胞間相互作用(特に癌細胞と間質の関係)

in vitro 実験系では繊維芽細胞からの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を用いたin MNA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，特に腫瘍細胞と繊維芽細胞の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ている。

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やってきた。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。また内視鏡下の消化管手術では，大腸癌では標準術式はリンパ節D2郭清を伴う結腸切除術，前方切除術を主に施行し，部位によりリンパ節D3郭清を施行している症例もあり，現在も継続して症例を重ね，治療成績を評価中である。早期直腸癌及び類似病変に対しては，Transanal Endoscopic Microsurgery(TEM)を行い，最近では遠方よりの紹介もあり，症例数もさらに増加している。また継続してTEM研修会も開催し，本術式の普及につとめている。

また，実験的，臨床的に内視鏡的手術が低浸襲であるかどうかを評価するために，浸襲の程度とパラレルに反応するサイトカインを指標として，各種内

視鏡手術と開腹手術の比較を行っている。

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。この研究の一部は教室の中村靖幸・水谷 央が論文として発表した。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。

また、最近胃癌に適応となった内服抗癌剤 TS-1 の多施設合同研究会にも参加している。再発大腸癌に対しては、second line chemotherapyとして、MMC・CPT-11療法, CDDP・CPT-11療法を試みている。また、根治度 C・Dukes D 症例に対しては、4 病院外科合同で UFT+leucovorin(p.o) の内服による trial study は終了し、来年度、日本癌治療学会で発表予定である。

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. 在宅医療

最近では近医、訪問看護ステーション等の協力を得て末期癌患者だけでなく、嚥下障害等を有する患者にも在宅栄養療法を実施している。在宅支援のための外来での小手術として外来での PEG, リザーバーの挿入等も施行している。また、在宅での外科治療として在宅 PEG, 在宅気切等を試みている。より地域医療と密接関連を保つため、治療体系を構築すべく検討を続けている。

「点検・評価」

I. 臨床研究の手術では胃癌に対する pouch

手術を集計、分析中である。また残胃血流については一部の症例をまとめて第 100 回日本外科学会総会に発表している。現在、長期予後 follow up 中である。

II. 抗癌剤感受性試験

現在も臨床例を積み重ねており、あらたに PCR も利用して施行している。一部の症例については研究会や日本癌治療学会などに発表している。評価としては 80% の達成率である。

III. 内視鏡外科治療

腹腔鏡下手術の標準術式とする試みをすすめており、特に大腸では大腸癌研究会の腹腔鏡下大腸癌手術のプロジェクトチーム一施設として術式の標準化に関わっている。来年度には編集され、発表される予定である。直腸腫瘍に対しては、現在、TEM 保険適応のために研究会・研修会等に積極的に参加かつ、後援しており直腸における標準術式となるのも近いと思われる。文献、研究発表等も多く、その分野では中心的に役割をしていると思える。評価としては 90% の達成率である。

IV. 化学療法

消化器外科系の治療では、最先端の治療を行っており、その臨床研究もかなり充実してきた。特に胃癌については国際学会等への参加も多く、また QOL を考慮する治療も引き続き施行しており、今後の発展に期待したい。評価は 90% の達成率である。

V. 大腸癌肝転移症例に関する研究

TdRT 関連の研究は半ば満足のいくものとなり、現在は臨床及び治療への応用を予定している。評価は 90% の達成率である。

VI. 在宅治療

症例は少ないが、少しずつ症例のバリエーションも広がっており、内容は充実してきている。しかしハードの面が十分でないため、今後も関連施設、病院内委員会に働きかけて治療体系を構築できるようにしたいと考える。評価は 60% の達成率である。

最後に、これら全ての研究について完全に達成されたものはなく、今後も引き続き研究継続を願うものである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshinaga K, Datta R¹⁾, Kaneki M¹⁾, Pandey P¹⁾, Kufe D¹⁾ (¹⁾Harvard Med Sch). Phorbol ester-induced generation of reactive oxygen species is protein kinase cbeta-dependent and required for SAPK activation. J Bio Chem 2000; 275: 41000-

- 3.
- 2) Inomata Y, Sakuyama T, Watanabe K. Analysis of the branching pattern of the human internal iliac artery. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 75-92.
- 3) Gen T, Isshi K, Kuroda T. A new in vitro chemosensitivity test for the time dependent anticancer agents—preliminary and clinical studies of the FDA assay using collagen coated microplate—. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 177-84.
- 4) Hasegawa T, Yamamoto S, Yoshinaga K. Intraoperative measurement of blood flow in the gastric wall. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 209-18.
- 5) Yamamoto S, Chiba H. An experimental study of antitumor effects of angiogenesis inhibitor FR118487. *Jikeika Med J* 2000; 47: 197-207.
- 6) Yamada T. Clinicopathological study of gastric leiomyosarcoma. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 227-37.
- 7) Yoshinaga K, Nakamura M, Ohno T. Alterations of adhesional molecules and p53 mutation in metastatic colon caner. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 239-50.
- 8) Nakamura Y. Clinical evaluation of thymidylate synthase expression for gastric cancer chemotherapy. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 187-95.
- 9) 高村誠二, 柵山年和. 大腸癌血行性転移の予測因子としての CEA 染色, PyNPase (TdRPase) 染色の意義. *日本大腸肛門病会誌* 2000; 53: 83-90.
- 10) 下野 聡, 柵山年和, 長谷川拓男. 気腹の癌腹膜転移におよぼす影響に関する実験的研究. *慈恵医大誌* 2000; 115: 721-7.
- 11) 横山正人, 柵山年和. 側方進展型大腸腫瘍に対する臨床病理学的検討. *慈恵医大誌* 2000; 115: 713-9.
- 12) 横山正人, 柵山年和, 下野 聡, 高橋宣胖. 経皮内視鏡的胃瘻造設術—当科における現状と在宅経皮内視鏡的胃瘻の試み—. *癌と化療* 2000; 27: 748-53.
- 13) 一志公夫, 山本 学, 高橋宣胖. Long overtube を用いた内視鏡的イレウス管挿入術—他手技との比較—. *外科* 2001; 63: 101-5.
- 14) 柏木 明. 原発性肝細胞癌における Matrix metalloproteases の検討—切除例 25 例の検討. *慈恵医大誌* 2001; 116: 33-48.
- 15) 渡辺一裕, 黒田 徹. 大腸癌手術中における腸間膜静脈血中遊離癌細胞の同定. *慈恵医大誌* 2001; 116: 59-67.
- 16) 水谷 央. 外来治療を考慮した胃癌の Cisplatin 投与方法. *慈恵医大誌* 2001; 116: 25-32.

II. 総 説

- 1) 一志公夫, 山本 学, 鈴木博昭. 内視鏡手技としておきのコッ—内視鏡的内痔核結紮・硬化併用療法. *消内視鏡* 2000; 12(6): 942-3.

III. 学会発表

- 1) 中村靖幸, 山田哲也, 玄 智庸, 横山正人, 一志公夫, 柵山年和, 黒田 徹, 高橋宣胖. 圧挫法は幽門形成術の代用となりうるか—圧挫法における幽門括約筋の変化. 第 100 回日本外科学会総会. 東京, 4 月.
- 2) 山本真司, 水谷 央, 柏木 明, 渡辺一裕, 忠岡信彦, 黒田 徹, 稲垣芳則, 高橋宣胖. 幽門側胃切除に脾摘を合併した場合, 胃全摘が必要か—残胃の血流動態について. 第 100 回日本外科学会総会. 東京, 4 月.
- 3) 一志公夫, 山本 学, 高村誠二, 柵山年和, 高橋宣胖. Long overtube を使用した内視鏡的イレウス管挿入術. 第 59 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 4 月.
- 4) 柵山年和, 横山正人, 高橋宣胖. 早期胃癌内視鏡治療の役割—高齢者に対する適応の拡大と早期胃癌手術症例の検討. 第 59 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5 月.
- 5) 一志公夫, 山本 学, 柵山年和, 高橋宣胖, 鈴木博昭. 内視鏡的内痔核硬化療法 (FHS) と内視鏡的内痔核結紮・硬化併用療法 (FHL/S) の治療適応. 第 59 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5 月.
- 6) 中村靖幸, 一志公夫, 高村誠二, 柵山年和, 下野 聡, 横山正人, 稲垣芳則, 高橋宣胖. 上部消化管腫瘍に対する Argon plasma coagulation (APC) 治療. 第 59 回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 5 月.
- 7) 黒田 徹, 水谷 央, 山田哲也, 山本 学, 柏木 明, 玄 智庸, 一志公夫, 高橋宣胖. Cytokeratin 19 の mRNA を利用した乳癌術中剥離癌細胞の検出. 第 8 回日本乳癌学会総会. 横浜, 5 月.
- 8) 柵山年和, 横山正人, 下野 聡, 高村誠二, 一志公夫, 高橋宣胖. 腹腔鏡補助下大腸切除術 (LAC) の手術手技と低侵襲性に対する評価について. 第 55 回日本消化器外科学会総会. 宮崎, 7 月.
- 9) 横山正人, 柵山年和, 高村誠二, 下野 聡, 高橋宣胖. 当教室における早期胃癌に対する内視鏡治療—早期胃癌手術症例との検討. 第 55 回日本消化器外科学会総会. 宮崎, 7 月.
- 10) 一志公夫, 山本 学, 柵山年和, 高橋宣胖. 単純性イレウスに対する新しいイレウス管の開発—手技の紹介とその特徴. 第 55 回日本消化器外科学会総会. 宮崎, 7 月.
- 11) 一志公夫, 高橋宣胖, 山本 学. 内視鏡的イレウス管挿入術—他手技との比較検討—. 第 62 回日本臨床外科学会総会. 名古屋, 11 月.
- 12) 柵山年和, 横山正人, 一志公夫, 高橋宣胖. 直腸悪

性腫瘍の長期予後からみた経皮肛門の内視鏡下マイクロサージェリー(TEM)の適応と術式の工夫. 第55回日本大腸肛門病学会総会. 福岡, 11月.

- 13) 一志公夫, 玄 智庸, 黒田 徹, 柵山年和, 高橋宣
 肝, 大腸癌における DPD 活性および OPRTase 活性
 と 5-FU 感受性の検討. 第 55 回日本大腸肛門病学会総
 会. 福岡, 11 月.
- 14) 長谷川拓男, 柵山年和, 横山正人, 山本真司, 下野
 聡, 高橋宣肝. 小型進行大腸癌の腫瘍浸潤の大きさによ
 る生物学的悪性度の評価に関する研究. 第 55 回日本大
 腸肛門病学会総会. 福岡, 11 月.
- 15) 一志公夫, 柵山年和, 高橋宣肝. 腫瘍径と形態から
 みた早期大腸癌と腺腫の治療方法の検討. 第 13 回日
 本内視鏡外科学会総会. 大阪, 12 月.
- 16) 柵山年和, 高橋宣肝, 金平永二(金沢大). 内視鏡外
 科手術の効果的なトレーニング法—Transanal En-
 doscopic Microsurgery (TEM) におけるトレーニン
 グコースの必要性について—. 第 13 回日本内視鏡外科
 学会総会. 大阪, 12 月.
- 17) 横山正人, 柵山年和, 下野 聡, 高橋宣肝. 当科に
 おける胸腔鏡下手術—現状と問題点. 第 13 回日本内視
 鏡外科学会総会. 大阪, 12 月.
- 18) Kashiwagi A, Ishii Y, Takahashi N, Aoki T. A
 role of matrix metalloproteinase network in he-
 patocellular carcinoma —possibilities of its clinical
 application—. 32nd World congress of interna-
 tional college of surgeons. Singapore, Oct.
- 19) Sakuyama T, Yokoyama M, Nakamura Y, Isshi
 K, Takahashi N. Role of endoscopic surgery for
 early colorectal cancer and its evaluation. 5th
 ASIA Pacific Congress of Endoscopic Surgery.
 Manila, Feb.
- 20) Yokoyama M, Sakuyama T, Takahashi N.
 Laparoscopic Hernioplasty; Evaluation of a Post-
 operative questionnaire surgery. 5th ASIA Pacific
 Congress of Endoscopic Surgery. Manila, Feb.

整形外科学講座

教授: 藤井 克之	関節外科, リウマチ学
助教授: 蔡 詩岳	手の外科, リウマチ学
講師: 浅沼 和生	骨腫瘍
講師: 丸毛 啓史	膝関節外科, 骨・靭帯の生 化学
講師: 田中 孝昭	膝関節外科, 骨・軟骨代謝
講師: 大谷 卓也	股関節外科, 人工関節
講師: 舟崎 裕記	肩関節外科
講師: 曾雌 茂	脊椎外科, 骨代謝
講師: 窪田 誠	足の外科

研究概要

I. 基礎的研究

1. 慢性関節リウマチ (RA) の関節破壊機構に関する研究

これまでに、我々は、RA の initiation および関節破壊には、滑膜以上に軟骨・軟骨下骨髄に生じる変化が重要であることを見出し出している。こうした観点から、RA 患者ならびに RA のモデルであるコラーゲン関節炎 (CIA) の膝関節の関節内付着部の病理組織学的検討を行った結果、膝関節の十字靭帯付着部の破壊においても、滑膜以上に軟骨・軟骨下骨髄に生じる変化が主体となって関節の動揺性をもたらす可能性を示唆する新しい知見が得られた。

2. 骨欠損補填材としての β -TCP・ヒアルロン酸複合体

我々は、高純度 β -tricalcium phosphate (β -TCP) が優れた骨伝導能を有し、経時的に吸収され骨に置換されることを報告してきた。今回は、 β -TCP を顆粒状に成型し、生体吸収性物質であるヒアルロン酸と混合した複合体が骨補填材として、さらに成長因子の担体となり得るかについて検討した。その結果、 β -TCP・ヒアルロン酸複合体は優れた骨伝導能を有し、さらに bFGF の作用を阻害しないことが明らかとなった。本複合体は、injectable なものであり、今後、複雑な形状を示す骨欠損部位への臨床応用の可能性が示唆された。

3. 重力負荷が骨のコラーゲン代謝に及ぼす影響

ヒトの荷重骨と非荷重骨のコラーゲン架橋結合の加齢変化の検討から、荷重骨では非荷重骨に比べて、分子レベルでのコラーゲンの成熟を促進している可能性を指摘している。そこで、骨に対する重力負荷の増減が、石灰化基質としてのコラーゲン線維の分子間架橋結合の形成過程に、いかなる影響を及ぼす

かを、*in vitro*の実験系を用いて検討した。その結果、微小重力環境下においては、コラーゲンの架橋結合量は減少し、還元性架橋から非還元性架橋への転換も抑制されているものと推察された。また、高重力環境下においては、全架橋結合形成が亢進していることが判明したが、特に、重力負荷が、コラーゲン線維が石灰化の足場となりうる質的に成熟した基質の合成を促進している可能性があることを明らかにした。

4. 活性型ビタミンDの*in vivo*における骨作用
活性型ビタミンDは骨代謝改善作用を有し、骨粗鬆症の治療薬として広く用いられているが、*in vitro*においては骨芽細胞に作用しRANKLの発現を介し強力な骨吸収作用を示すことが知られている。我々は種々のモデル動物を用いて、*in vivo*における活性型ビタミンDの骨作用をRANKLの発現を指標に調べ、多量の活性型ビタミンDは*in vitro*同様に*in vivo*においてもRANKLの発現を介して骨吸収を亢進させるが、少量ではPTHの骨作用を抑制することによって骨代謝を改善していることを明らかにした。

5. 変形性膝関節症滑膜における遺伝子の病的発現解析

変形性膝関節症の発症および病態形成に関与する因子を同定する目的で、本症の膝関節滑膜における遺伝子発現の病的変化を、リアルタイムRT-PCR法を用いて解析した。その結果、高分子量のヒアルロン酸合成酵素(HAS2)の発現が、健常組織のそれに比べ著明に低下していることや、インターロイキン1, 15, 腫瘍壊死因子などの組織破壊を誘導するサイトカインや、コラゲナーゼなどの蛋白分解酵素の遺伝子発現が優位に高いことが判明した。蛋白分解酵素を不活化する高分子量ヒアルロン酸の膝関節内濃度の低下や、組織破壊因子の発現誘導が、本症の病因および病態形成因子に含まれると考える。

II. 臨床的研究

1. 慢性関節リウマチ軟骨下骨髄の病態判定における造影MRIの有用性について 我々は、慢性関節リウマチ(RA)患者の関節破壊は、早期より軟骨組織の深層から進展することを見出した。そこで、RA患者の膝関節の組織学的変化について検討するとともに、これらの病変と膝関節MR像について比較検討し、RAに特異な関節軟骨および軟骨下骨髄の病態の判定における造影MRIの有用性について検討中である。

2. ポリ乳酸製靭帯補強材を用いた膝前十字靭帯再建術の成績

自家組織を用いた膝前十字靭帯(以下、ACL)の再建術において、術後、早期から関節の可動域訓練や荷重歩行を行うために、ポリ乳酸製の糸で作製した生体吸収性の靭帯補強材を用いた術式を開発した。1996年以降、本材を用いてACL再建術を行い、術後2年以上が経過した症例について調査した。IKDC評価法のうち、ligament examinationの項目ではA, B評価が95%を占めていた。感染、炎症症状や血液検査上の異常を認めた症例はなく、良好な治療成績が得られた。

3. 外側型変形性膝関節症のX線および鏡視所見

外側型変形性膝関節症(外側型膝OA)の病態を解明する目的で、鏡視下半月板切除術を施行した外側型膝OA症例のX線ならびに関節鏡視所見の検討を行った。この結果、本邦における外側型膝OAは、円板状半月を基盤として発症するものが多いが、著しい外反変形を呈する場合には、慢性関節リウマチを鑑別する必要があることを明らかにした。また、円板状半月の診断には、Rosenberg撮影が有用であることを示した。

4. 手関節形成術における骨溶解に関する研究

遠位橈尺関節障害に対する手術療法の1つとしてSauve-Kapandji法が普及して行われている。今回、本法施行後の尺骨切除端の骨溶解(osteolysis)について、経時的に手関節のX線像(P-A像)を撮影して尺骨切除端の変化を計測した。その結果、本法施行後の尺骨切除端には骨溶解が発生しており、この骨溶解の長さは平均で6.1mmであり、主に術後2~5カ月の間に進行していた。さらに、切除端の骨硬化像の出現は、osteolysisの停止の指標になり得ることも明らかにした。

5. 足根洞症候群のMR像の検討

これまでに行った、距骨下関節の解剖、正常MR像の研究を基礎に、足根洞症候群のMR像を検討した。その結果、本症では従来報告されている滑膜炎像のほか、靭帯走行の不正が認められ、これは頸靭帯に顕著であった。このことから、足根洞症候群では、距骨下関節の靭帯不全の存在が示唆された。

6. 軟骨芽細胞腫の臨床病理学的検討

当科で診断、治療した軟骨芽細胞腫を臨床病理学的に検討した。画像評価と局所再発率との間に相関関係が認められなかった。また、初回手術としては、腫瘍内切除で局所コントロールが可能と思われた。拡大搔爬術とアルコールおよびセメントを用いた補

助療法の併用は、高い根治性があり、再発例や骨破壊の著しい症例に有用と考えられた。

7. 鎖骨遠位端骨折に対する治療成績

鎖骨遠位端骨折に対する保存療法ならびに手術療法の成績につき検討した結果、Craig 分類 Type IIb の骨折であっても、転位率が50%未満のものでは保存療法の適応があることが判明した。その他の Type IIa, V に対しては手術が必要であるが、Type V では偽関節の発生率が高いことが明らかとなり、慎重に対処すべきである。

8. 腰椎固定術後の隣接椎間に及ぼす影響-矢状面アライメントの検討

腰椎固定術を行う際には、術後に良好な矢状面アライメントを獲得することの重要性が指摘されている。後側方固定術 (PLF) 施行例、椎体間固定術 (PLIF) 施行例の両者において矢状面アライメントを調査し、比較検討した。その結果、術直後の矯正 (% slip, slip angle) は PLIF 施行例で明らかに優っており、しかも長期にわたってその矯正は維持されていた。隣接椎間障害は両術式で同様に認められており、隣接椎間障害には矢状面アライメント以外の要素も関与しているものと考えられた。

「点検・評価」

I. 基礎的研究に関して

慢性関節リウマチ (RA) の最初の病変は関節軟骨と軟骨下骨髄とにあり、II 型コラーゲンに対する自己免疫応答が RA の発症と進展に深く関与していることをすでに指摘した。これらの変化は関節の靭帯付着部にも生じ、関節動揺性をもたらすことから、RA の治療面で、とくに人工関節機材の選択に有益な知見と考えられる。

組織工学が全盛の現在、様々な骨補填材が開発されている。当教室で骨欠損補填材として開発した β -TCP を顆粒状とし、注入可能なヒアルロン酸を担体とした新たな骨補填材としての β -TCP・ヒアルロン酸複合体の臨床応用の可能性が示唆された。

骨代謝におよぼすメカニカルストレスの影響についての研究では、重力がコラーゲン線維の成熟に重要な働きを演じていることをはじめて見出した。この知見は、正常の骨代謝の営みのメカニズムの解明から宇宙医学の分野における臨床応用まで幅広く役立つものと考えられる。

また、骨粗鬆症の治療薬として広く用いられている活性型ビタミン D の骨作用について動物モデルを用いた系での検討を行った。その結果、骨吸収作用は RANKL の発現を介して容量依存的に調節さ

れていることが判明した。

II. 臨床的研究に関して

関節外科においては、変形性関節症と慢性関節リウマチ患者の占める割合が比較的多く、その病態生理、治療法に関する研究を継続して行っている。中でも教室の人工関節はこれまでの経験をもとに年々改良され、一貫してセメントを使用しないタイプの機種を用いて関節置換を行い、良好な術後成績が得られている。

スポーツ外傷では膝前十字靭帯損傷に対する靭帯再建術のうち、膝屈筋群に教室で開発中の生体吸収性靭帯補強材を用いた手術法の術後成績を発表し、コラーゲン分析の結果をふまえた腱の“靭帯化”による優れた臨床成績が得られたことを報告した。さらに、肩、手、足関節などのスポーツ外傷、変性疾患の診断と治療に関する研究も行われ、他にはない教室独自の生化学的基礎データに基づいた治療法が行われ、優れた臨床成績が得られている。

腫瘍においては、診断、治療効果判定を含めて、放射線科、病理とタイアップして積極的なアプローチが展開されているほか、外傷学、脊椎外科においても、多くの手術症例についてこれまでの成績不良因子の検討結果を基に治療方法を確立することで、手術成績の向上につながっている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamagishi T, Fujii K, Tsuji M, Kurosaka D. Arthroscopic assisted operative treatment of tibia plateau fractures from downhill skiing. *Skiing Trauma and Safety* 2000; 13: 183-92.
- 2) Marumo K, Kumagai Y, Tanaka T, Fujii K. Long-term results of anterior cruciate ligament reconstruction using semitendinosus and gracilis tendons with Kennedy ligament augmentation device compared with patellar tendon autografts. *Journal of Long-term Effects of Medical Implants* 2000; 10(4): 253-67.
- 3) Sai S, Fujii K, Kin J, Hiranuma K, Sato T, Nemoto T. Preoperative ampicillin reduces postoperative pain after hand surgery. *J Hand Surg [Br]* 2001; 26(4): 377-9.
- 4) 田中孝昭, 藤井克之, 丸毛啓史, 熊谷吉夫, 斎藤浩哉, 斎藤 充. 外側円板状半月を有する膝関節の X 線所見の検討. *東日本震災外会誌* 2000; 12(1): 1-4.
- 5) 田中孝昭, 蔡 詩岳, 藤井克之. 関節軟骨の修復術. *整形外科* 2000; 51(5): 597-603.
- 6) 大谷卓也, 初海 宏, 村松正文, 坂本千寿, 藤井克

- 之。股関節外転筋不全に対する下肢軸方向への閉鎖運動連鎖訓練の試み。整形外科 2000 ; 51(7) : 100-3.
- 7) 大谷卓也, 初海 宏, 藤井克之。股関節外転筋不全に対する下肢軸方向への閉鎖運動連鎖訓練の試み (第1報)。Hip Joint 2000 ; 26 : 595-7.
- 8) 間 浩通, 石垣正美, 田中孝昭, 窪田 誠, 石橋嘉津雄, 鈴木 貴, 小牧宏和, 藤井克之。距骨頸部骨折の治療経験。骨折 2000 ; 22(2) : 716-9.
- 9) 藤井克之, 田中孝昭, 丸毛啓史, 北村 淳。変形性膝関節症に対する変性・断裂半月板の鏡視下全切除術。整形外科 2000 ; 51(9) : 1129-36.
- 10) 川口泰彦, 田中孝昭, 北村 淳, 齋藤 充, 為貝秀明, 檜山三葉子, 藤井克之。交通外傷により複数頸椎部に骨折をきたし, 四肢の機能回復をみた強直性脊椎炎の1例。関東整災外会誌 2000 ; 31(3) : 225-9.
- 11) 山岸千晶, 大谷卓也, 丸毛啓史, 田口哲也, 井上 雄, 藤井克之。巨大な骨軟骨片を生じた膝関節離断性骨軟骨炎と思われる2例。東日本整災外会誌 2000 ; 12 : 130-4.
- 12) 小澤正宏, 田中孝昭, 森川 茂, 茶菌昌明, 藤井克之。高純度 β -TCP の使用経験—167 例の検討—。東日本整災外会誌 2000 ; 12(4) : 409-13.
- 13) 曾雌 茂, 司馬 立, 舟崎裕記, 岩永真人, 服部 哲, 林 真仁, 藤井克之。不安定性を有する腰椎椎間板ヘルニアの手術成績。整形外科 2000 ; 51(2) : 135-9.
- 14) 菅 徹, 藤井克之, 漆原信夫, 舟崎裕記, 小澤正宏, 吉田 衛, 片山英昭, 梶谷光太郎。肩鎖関節脱臼に対する Cadenat 変法の手術成績。肩関節 2000 ; 24 : 289-92.
- 15) 舟崎裕記, 司馬 立, 曾雌 茂, 服部 哲, 茶菌昌明, 藤井克之。特発性側弯症に対する Under Arm Brace の治療成績。日本側弯症学会誌 2000 ; 14 : 107-10.
- 16) 増井文昭, 神谷耕次郎, 浅沼和生, 藤井克之, 牛込新一郎。通常型骨巨細胞腫再発例の臨床病理学的検討。整形外科 2000 ; 51 : 1159-61.
- 17) 初海 宏, 藤井克之, 蔡 詩岳, 大谷卓也, 川口泰彦。当教室における術後の深部静脈血栓症, 肺梗塞症の経験。Hip Joint 2000 ; 26 : 589-92.
- 18) 中野信宏, 辻美智子, 窪田 誠, 國府田英雄, 増井文昭, 油井直子, 田口哲也, 藤井克之。脛骨遠位端に発生した periarticular osteoid osteoma の1例関東整災外会誌 2000 ; 31(5) : 499-502.
- 19) 蔡 詩岳, 藤井克之, 佐藤 吏, 根本高幸, 岩崎幸治。Sauve-Kapandji 法における尺骨切除端の osteolysis について。日手の外科会誌 2001 ; 17(1) : 74-8.
- 20) 窪田 誠, 永野達雄, 神前智一, 藤井克之。二分脊椎患者の歩行能力とその推移。整形外科 2000 ; 51 :

381-5.

- 21) 神前智一, 油井直子, 菊地隆宏, 永野達雄, 大橋俊子, 高柳慎八郎, 藤井克之, 岩永真人, 荒川雄一郎。アテトーゼ型 CP に伴う頸椎性脊髄症の1手術例—臨床的意義と頸部骨格筋組織所見について—。脳性麻痺の外科研究会誌 2000 ; 10 : 23-6.
- 22) 神前智一, 油井直子, 菊地隆宏, 永野達雄, 大橋俊子, 高柳慎八郎, 藤井克之, 岩永真人, 荒川雄一郎, 小牧宏和。脳性麻痺に合併した亜脱臼性股関節症に対する白蓋回転骨切り術の経験とその運動療法的意義。整形外科 2000 ; 51 : 1153-7.
- 23) 山岸恒雄, 藤井克之, 辻美智子, 黒坂大三郎。スキーによる脛骨高原骨折の関節鏡補助下観血的整復術。日本スキー学会誌 2000 ; 9(1) : 221-31.
- 24) 田中孝昭, 藤井克之, 蔡 詩岳, 丸毛啓史。自家骨膜移植による膝蓋軟骨軟化症の術後成績。日本膝関節学会会誌 2001 ; 25 : 53-5.
- 25) 小谷野康彦, 丸毛啓史, 田中孝昭, 齋藤浩哉, 熊谷吉夫, 山岸千晶, 檜山三葉子, 藤井克之。教室における膝半月板切除術の長期術後成績。日本膝関節学会会誌 2001 ; 25 : 171-3.
- 26) 田中孝昭, 藤井克之, 丸毛啓史, 熊谷吉夫, 小谷野康彦, 鈴木彦彦, 檜山三葉子。外側型変形性膝関節症の X 線および鏡視所見。関節の外科 2001 ; 28(1) : 8-10.

III. 学会発表

- 1) 丸毛啓史, 藤井克之, 田中孝昭, 熊谷吉夫, 齋藤 充, 鈴木 貴, 山岸恒雄, 黒坂大三郎。ヒト膝前十字靭帯再建術後の移植自家腱におけるコラーゲン代謝—前十字靭帯との比較—。第73回日本整形外科学会学術集会。神戸, 4月。
- 2) 田中孝昭, 藤井克之, 丸毛啓史, 熊谷吉夫, 齋藤浩哉, 小谷野康彦, 檜山三葉子。外側型変形性膝関節症の X 線および鏡視所見。第73回日本整形外科学会学術集会。神戸, 4月。
- 3) 服部 哲, 司馬 立, 曾雌 茂, 伊室 貴, 加藤 武, 石井文久, 藤井克之。腰椎椎間板ヘルニアに対するヘルニア摘出術の治療成績—5年以上経過例の検討—。第73回日本整形外科学会学術集会。神戸, 4月。
- 4) 神前智一, 油井直子, 高柳慎八郎, 藤井克之, 窪田誠, 岩永真人, 荒川雄一郎。瘻性麻痺手に対する選択的緊張筋離断術の経験。第73回日本整形外科学会学術集会。神戸, 4月。
- 5) 窪田 誠, 辻 美智子, 國府田英雄, 油井直子, 田口哲也, 中野信宏, 藤井克之。足根洞症候群の MR 像の検討。第73回日本整形外科学会学術集会。神戸, 4月。
- 6) 鈴木 貴, 藤井克之, 田中孝昭, 石川博久, 石垣正美。上腕骨骨幹部骨折に対する TRUE/FLEX SYS-

- TEMの使用経験. 第73回日本整形外科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 7) 山岸恒雄, 藤井克之, 鈴木振平, 辻美智子, 黒坂大三郎. 骨付き膝蓋腱による膝前十字靭帯再建術後の骨孔拡大と治療成績. 第73回日本整形外科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 8) 小牧宏和, 藤井克之, 田中孝昭, 齋藤浩哉, 鈴木 貴, 間 浩通, 永井素大. 大腿骨遠位部骨折の手術成績 逆行性髄内釘とプレート法との比較. 第73回日本整形外科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 9) 辻美智子, 舟木清美, 田中眞希, 田邊登崇, 荒川雄一郎, 加藤章嘉, 黒坂大三郎, 上野博嗣, 藤井克之. 単または少数関節炎型 seronegative RA の臨床経過. 第73回日本整形外科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 10) 大谷卓也, 藤井克之, 蔡 詩岳, 林 靖人, 森川 茂. 末期股関節症に対する筋解離術後の X 線学的長期変化. 第73回日本整形外科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 11) 竹内秀夫, 藤井克之, 蔡 詩岳, 大谷卓也, 佐藤 史, 川口泰彦. コンピューター画像解析による人工臼蓋周囲の骨リモデリングに関する検討. 第73回日本整形外科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 12) 神前智一, 油井直子, 菊地隆宏, 大橋俊子, 藤井克之, 岩永真人, 小牧宏和, 荒川雄一郎. 瘻性手に対する選択的緊張筋解離術の経験. 第73回日本整形外科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 13) 舟崎裕記, 藤井克之, 漆原信夫, 別当武治. 反復性肩関節前方不安定症に対する Boytchev 変法の長期術後成績. 第73回日本整形外科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 14) 浅沼和生, 増井文昭, 小澤正宏, 藤井克之. 骨腫瘍における β -TCP の臨床応用. 第73回日本整形外科学会学術集会. 神戸, 4月.
- 15) Soshi S, Sugo M, Hattori A, Chazono M, Ishii H, Fujii K. Change in ROM of Cervical Spine After Laminoplastic Surgery —Effect of Early ROM Exercise—. Spine Across the Sea 2000. Big Island, HAWAII, July.
- 16) Yamagishi C, Fujii K, Marumo K, Tanaka T, Tsuji M, Kurosaka D, Kato S. Histological and Biochemical analysis of the second-looks after ACL reconstruction. ESSKA 2000. London, Sept.
- 17) Sugo M, Soshi S, Hattori A, Kato T, Chazono M, Ishii F, Fujii K. Change in ROM of cervical spine after laminoplasty—Effect of early ROM exercise—. BOA and JOA combined Congress 2000. London, Oct.
- 18) Yoshikawa T, Asanuma K, Masui F, Kamitani K, Fujii K, Ushigome S. A case of chondroblastoma associated with rapid local recurrence. 23th International Congress of the international academy of pathology. Nagoya, Oct.
- 19) Koyano Y, Marumo K, Tanaka T, Kumagae Y, Saito M, Suzuki H, Fujii K. Anterior cruciate ligament reconstruction with bioresorbable ligament augmentation device made of poly-L-lactic acid. 2nd International Meeting of Arthroscopy and Musculoskeletal Endoscopy. Okinawa, Nov.
- 20) Saito M, Marumo K, Fujii K, Mizuno M¹⁾, Kuboki Y¹⁾ (¹Hokkaido Univ). Collagen and mineral binding properties of chondroadherin from human bone and cartilage. The 47th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society. San Francisco, Feb.

脳神経外科学講座

主任教授：阿部 俊昭	脊髄空洞症，脊椎脊髄疾患
教授：坂井 春男	頭蓋底外科
助教授：橋本 卓雄	脳血管障害，open MRIの応用
助教授：小川 武希 (救急診療部へ出向)	神経救急
助教授：小山 勉 (救急診療部へ出向)	神経救急
助教授：谷 諭	脊椎脊髄疾患，二分脊椎
講師：神尾 正巳	間脳下垂体疾患
講師：安江 正治	脳腫瘍
講師：神吉 利典	脳神経外科一般
講師：池内 聡	脊椎脊髄疾患，頭蓋底外科
講師：菊池 哲郎 (DNA 研究所へ出向)	脳腫瘍
講師：尾上 尚志	脳血管障害
講師：村上 成之	頭部外傷
講師：中島 真人	脳血管障害

研究概要

I. 脳腫瘍

悪性脳腫瘍特に悪性神経膠腫の予後は悪く，悪性神経膠腫の治療は手術，放射線，化学療法を併用する集学的治療が一般的であるが，それにもかかわらずいまだに5年生存率は10%に充たない。そこで我々は免疫療法，特に樹状細胞を用いた免疫療法の併用を検討している。樹状細胞は最も強い抗原提示細胞と考えられており，近年この樹状細胞を用いた悪性腫瘍に対する免疫療法が脚光を浴びている。我々はすでに樹状細胞と腫瘍細胞を融合させた融合細胞をマウス脳腫瘍モデルで用い，その抗腫瘍効果を確認した。そこで学内倫理委員会承認のもと，臨床応用を開始している。現在までは十分な治療効果が得られていないが，今後インターロイキン12との併用などを試みる予定である。基礎的実験としては，マウス脳腫瘍モデルを用い，樹状細胞と放射線照射した腫瘍細胞との腫瘍内投与による抗腫瘍効果を検討している。両者の併用は脳腫瘍マウスの生存期間を明らかに延長させる効果があり，今後さらに強い抗腫瘍効果を持つ治療を検討する予定である。

II. 脳血管障害

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発現機序の解明とその治療法の確立を目的とし，実験動物ないし剖検

例より摘出した脳動脈の張力変化を測定する薬理学的研究を継続している。近年，血管平滑筋緊張の調節機構において細胞膜ポタシウムチャネルの役割が注目されており，クモ膜下出血に暴露された血管平滑筋のポタシウムチャネル機能の変化を検討した。その結果，イヌのクモ膜下出血モデルより摘出した攣縮脳動脈では，血管拡張薬(NO donor etc.)に対する弛緩反応におけるポタシウムチャネル機能の関与が増大していることが明らかとなった。現在，主幹脳動脈以外の微小血管系(穿通動脈など)におけるポタシウムチャネル機能の解析を行っている。

III. 血管内手術

脳血管内手術は日本では1990年頃より注目されるようになり，近年，その方法および安全性がほぼ確立されつつある。現在までに当大学においても，50症例に脳血管内手術が施行されている。

脳動脈瘤に対するGDCを用いた血管内治療は急性期の再出血予防効果はほぼ確立されているものの，長期の治療成績は今だ不明で，臨床例の蓄積が必要である。今後，さらに症例を重ね，安全性に重点をおいた治療を行っていく予定である。

くも膜下出血に関連して攣縮血管に対する塩酸パペリン動注療法および血管形成術は技術面では確立できており，施行前後での血行動態の評価を血管撮影用TDCを用いて行っている。

閉塞性脳血管障害では，塞栓症急性期に積極的に脳血管撮影を施行し，ウロキナーゼ動注血栓溶解療法を施行している。血栓溶解療法では，出血性梗塞の危険性を常に孕んでいることから，適応決定に残存血流量評価を行うと共に，術中術後の凝固線溶系変動について研究中である。

一方，脳腫瘍手術支援として腫瘍栄養血管の術前塞栓術を施行しているが，腫瘍内栄養血管径の研究から適切な塞栓物質を選択し，出血量の軽減に役立てている。

尚，UCLAにおいてmodified GDCおよびEmbolicsの臨床応用に向けた先端的研究が留学中の医局員を中心に行われている。

IV. 超音波

総合医科学研究センターME研究室と共同実験により以下の実験を施行した。

(1) 経頭蓋的超音波照射併用による血栓溶解療法

経頭蓋的超音波照射を用いた血栓溶解療法の臨床応用に向けての基礎的実験を施行した。以前からの

研究により、低周波数超音波は頭蓋骨透過性が良好なため、血栓溶解効果が大いことが実証されている。本年度は家兎大腿動脈血栓モデルに経頭蓋の超音波照射を併用した血栓溶解効果の検討を行った。その結果、経頭蓋の超音波照射が血栓溶解剤の効果を増強し、さらに、低濃度の血栓溶解剤に超音波を併用することにより、高濃度の血栓溶解剤を使用した場合と同様の血栓溶解効果を得ることが可能であることが示唆された。また、Rat 脳血栓モデルを用いた同様の実験でも良好な成績が得られている。また、超音波照射による正常な頭蓋内脳血管への影響を検討するために in vivo モデルを用いて超音波照射の安全性の評価を検討した。

(2) 超音波照射による血液脳関門(BBB)の開放
遺伝子治療や抗腫瘍薬の投与及び、酵素欠損症に対する補充療法など Drug Delivery System (DDS) を適切に実現するために、超音波を用いた BBB の開放を in vivo で検討した。

V. 間脳下垂体疾患

耳鼻咽喉科との協力により機能的内視鏡下副鼻腔手術の理論と手技を導入し、下垂体近傍疾患に対する新しい到達法である内視鏡下両側経鼻道経篩骨洞経蝶形骨洞手術を開発し積極的に手術を施行している。本法は従来法と異なり内視鏡のみを使用し、両側鼻道から蝶形骨洞内に至る全く新しい到達法である。これまでに 60 症例以上に対して同法を用いて手術を施行し、治療成績を報告した。現在鼻内手術用ナビゲーションシステムを導入し、専用手術器具の開発を行うことにより更に安全で確実な手術法としての確立に努めている。プロラクチン産性下垂体腺腫に対する治療は現在薬物療法が主体となりつつあるが、治療方法に一定した基準がなく、長期予後も不明な点が多い。これまでの治療成績を纏め、治療薬プロモクリプチン、テルグライド両者について薬剤負荷試験結果と治療効果についての関連を報告した。テルグライド治療に関しては世界的に見ても最多の治療経験を有することから、治療基準作成に向けてこれまでの治療結果について検討を加えている。また、薬物療法の治療効果を治療開始前に推測する方法やより経済的にも簡便な判定方法等についても検討を重ねている。

VI. 脊椎脊髄疾患

臨床の現場においては、脊椎脊髄疾患の手術件数は増加の一途をたどっているが、その一方で、臨床的研究も合わせて行っている。脊髄空洞症において

は、病態生理の解明に向けて、髄液循環動態の観点からの研究を進めており、脊髄空洞症存在時には脊椎管内髄液循環の異常をとらえることができた。また、髄内機能の評価として、脊髄誘発電位の検討も術前術後の比較検討を行っている。

基礎的研究としては、脊髄外傷において、世界的にも認められている脊髄損傷モデルを用いて、ステロイドを中心とする治療反応性の評価を行った。

「点検・評価」

本教室においては、過去 7-8 年において、各専門分野の責任者を設け、それぞれのグループでの自由な研究とそれに伴う国内国外留学等を奨励してきた。教室の学内、学外における特徴として、当初より脊椎脊髄疾患に重点を置き、基礎的研究並びに臨床の能力の育成を目指してきたが、各種留学などの機会の慈恵での現場へのフィードバックがされ、さらに国内学会レベルでの最高峰を目指す第二次レベルへ成長したものである。しかし、この分野にて遅れている基礎的研究にも、これまで以上に精力を注ぐ必要があろう。

当初よりに症例により、海外において画期的成果をあげているのが、医療技術としては最先端の脳血管内手術である。これは、世界でも先兵を切る UCLA に多くのスタッフを出向させ、その division においても、重要な仕事をこなしている。これは、近い将来慈恵へ大きなフィードバックがなされることが約束されている。

脳血管障害においては、基礎的研究に多くの実績をあげたが、地味な作業を絶えることなく、継続しており、将来的に大きく開花する可能性をみせている。

脳腫瘍においては、血管新生というトピックスに関しては世界レベルですすんだ基礎的研究者を排出することができた。その研究分野独自の困難もあり、今後の発展に期待したい。しかし、同分野においては、本学の柱の一つでもある遺伝子関係のアプローチも平行して行われている。

頭部外傷学は、当医局の伝統の研究部門であり、単に生じてしまった頭部外傷の対応（臨床的検討）ではなく、むしろ、起こさなくするような予防医学の見地に立った、頭部外傷のメカニズムの検討を自動車研究所と共同研究を行い、多くの新知見を得ている。これは、近い将来外傷の事故予防に貢献するものと思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Joki T¹⁾, Heese O¹⁾, Nikas DC¹⁾, Bello L¹⁾, Zhang J¹⁾, Kraeft S-K¹⁾, Seyfried NT¹⁾, Abe T, Chen LB¹⁾, Carroll RS¹⁾, Black PM¹⁾ (¹Harvard Med Sch). Expression of Cyclooxygenase 2 (COX-2) in Human Glioma and in Vitro Inhibition by a Specific COX-2 Inhibitor, NS-3981. *Cancer Res* 2000; 60: 4926-31.
- 2) Joki T¹⁾, Machluf M¹⁾, Atala A¹⁾, Zhu J¹⁾, Seyfried NT¹⁾, Dunn IF¹⁾, Abe T, Carroll RS¹⁾, Black PM¹⁾ (¹Harvard Med Sch). Continuous release of endostatin from microencapsulated engineered cells for tumor therapy. *Nature Biotechnology* 2001; 19: 35-9.
- 3) Joki T¹⁾, Carroll RS¹⁾, Dunn IF¹⁾, Zhang J¹⁾, Abe T, Black PM¹⁾ (¹Harvard Med Sch). Assessment of alterations in gene expression in recurrent malignant glioma after radiotherapy using complementary deoxyribonucleic acid microarrays. *Neurosurgery* 2001; 48: 195-202.
- 4) Tani S, Ikeuchi S, Hata Y, Abe T. Vascular orientation by intra-arterial dye injection during spinal arteriovenous malformation surgery: technical note. *Nerosurgery* 2001; 48: 240-2.
- 5) Tateshima S, Numoto RT, Abe S, Yasue M, Abe T. Rapidly enlarging dermoid cyst over the anterior fontanel: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 875-8.
- 6) Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S, Abe T, Kufe D (Harvard Med Sch), Ohno T. Antitumor effect of immunizations with fusions of dendritic and glioma cells in a mouse brain tumor model. *J Immunother* 2001; 24: 106-13.
- 7) Tateshima S, Murayama Y, Gobin YP¹⁾, Duckwiler GR¹⁾, Guglielmi G¹⁾, Vinuela F¹⁾ (¹UCLA). Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using Guglielmi detachable coils, anatomic and clinical outcomes in 73 patients from a single institution. *Neurosurgery* 2000; 47(6): 1332-42.
- 8) Nakazaki H, Tanaka T, Isoshima A, Hida T, Nakajima M, Abe T. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis with perifocal brain edema—case report—. *Neurol Med Chir* 2000; 40: 239-43.
- 9) Akasaki Y, Kikuchi T, Joki T, Abe T. Immunohistochemical analysis of “True de Novo Glioblastomas”: report of four cases. *Jikeikai*

Med J 2000; 47: 93-101.

- 10) 阿部俊昭. イラストレイテッド・サージェリー手術編 脳底部クモ膜炎に合併した脊髄空洞症の手術. *脊椎脊髄ジャーナル* 2000; 13: 675-9.
- 11) 寺尾 亨, 橋本卓雄, 阿部俊昭. 新しい neuroimaging open type MRI. *Clin Neurosci* 2000; 18: 88-90.
- 12) 阿部俊昭. イラストレイテッド・サージェリー手術編 Gardner 手術. *脊椎脊髄ジャーナル* 2000; 13: 819-23.
- 13) 阿部俊昭. イラストレイテッド・サージェリー手術編 空洞—くも膜下腔シャント術と空洞—腹腔シャント術. *脊椎脊髄ジャーナル* 2000; 13: 755-9.
- 14) 大橋元一郎, 入江是明, 谷 諭, 小川武希, 阿部俊昭, 畑 雄一. 脳底動脈の圧迫による外転神経麻痺の1例. *脳と神* 2001; 53: 69-72.
- 15) 阿部俊昭. 脊髄空洞症の画像診断と術後成績. *臨MRI* 2001; 12: 1-6.
- 16) 沢内 聡, 結城研司, 阿部俊昭. 外傷性くも膜下出血に伴う遅発性脳内血腫と凝固線溶系の検討. *脳神外科* 2001; 29: 131-7.
- 17) 寺尾 亨, 沼本知彦, 奥田芳士, 村上成之, 佐口隆之, 阿部俊昭. 頭部外傷後に出現した脳内気脳症の1例. *脳神外ジャーナル* 2001; 10: 173-8.

II. 総 説

- 1) 赤崎安晴, 阿部俊昭. 脳腫瘍の最新の治療と QOL; 手術療法と QOL. *小児看護* 2000; 23: 424-7.
- 2) 田中俊英. 血管新生とその臨床応用. *日血栓止血会誌* 2000; 11: 131-8.

III. 学会発表

- 1) Abe T. Pathogenesis and surgical treatment of syringomyelia with 160 cases of personal experience. 43rd Anniversary Symposium Department of Neurosurgery. Seoul, May.
- 2) 石橋敏寛, 秋山雅彦, 尾上尚志, 阿部俊昭, 古幡 博. 陳旧化血栓に対する経頭蓋的超音波照射併用血栓溶解療法の実験的検討. 第 19 回日本脳神経超音波学会. 東京, 6 月.
- 3) 橋本卓雄, 寺尾 亨, 原田潤太, 阿部俊昭. Interventional MR を用いた経皮的椎間板ヘルニア蒸散術. 第 15 回日本脊髄外科学会. 神戸, 6 月.
- 4) 小山 勉, 中崎浩道, 阿部俊昭, 土居美智子, 原田潤太, CT 透視下レーザー—腰椎椎間板減圧術. 第 15 回日本脊髄外科学会. 神戸, 6 月.
- 5) Okuda Y, Hida T, Isoshima A, Nagashima H, Tani S, Abe T. Variation of the foramen magnum decompression for the treatment of syringomyelia

- determined by intraoperative CSF flow dynamics study. International Symposium on Syringomyelia. Kobe, June.
- 6) Hida T, Okuda Y, Tani S, Abe T. Intractable syringomyelia: Study of reoperation cases. International Symposium on Syringomyelia. Kobe, June.
 - 7) Abe T, Okuda Y, Hida T, Tani S. Diagnosis and treatment of syringomyelia (SM) from 170 cases personal experiences. International Symposium on Syringomyelia. Kobe, June.
 - 8) Abe T. Chiari Malformation and syringomyelia: Controversies in management. Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting. San Antonio, Sept.
 - 9) 奥田芳士, 飛田敏郎, 磯島 晃, 谷 諭, 阿部俊昭. 脊髄空洞症に伴う頭蓋頸移行部の骨奇形とその治療方針 —特に腹側脳幹圧迫所見より—. 第59回日本脳神経外科学会総会. 福岡, 10月.
 - 10) 常喜達裕, Marcelle M¹⁾, Rona C¹⁾, Black P¹⁾, 阿部俊昭 (Harvard Med Sch). マイクロカプセルを用いたエンドスタチン産生細胞の脳腫瘍局所治療への応用. 第59回日本脳神経外科学会総会. 福岡, 10月.
 - 11) 奥野憲司, 木下浩作(日大), 小川武希, 阿部俊昭. 重症頭部外傷後急性期脳循環に対するCPP管理の問題点—高齢者例と成人者例の比較—. 第59回日本脳神経外科学会総会. 福岡, 10月.
 - 12) 大橋元一郎, 小嶋康弘(横浜市立大), 鈴木伸一, 神尾正巳, 阿部俊昭. GH産生下垂体腺腫に対するOctreotide長期投与例の細胞免疫プロット法による検討. 第59回日本脳神経外科学会総会. 福岡, 10月.
 - 13) 赤崎安晴, 菊地哲郎, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. マウスグリオーマに対する樹状細胞とグリオーマ細胞の融合細胞とIL-12併用による免疫療法. 第59回日本脳神経外科学会総会. 福岡, 10月.
 - 14) 橋本卓雄, 中崎浩道, 荏原正幸, 阿部俊昭. 頭蓋底腫瘍摘出におけるElectromagnetic Field System (EMF)の評価. 第59回日本脳神経外科学会総会. 福岡, 10月.
 - 15) 村上成之, 阿部俊昭, 中村紀夫, 西本哲也(JARI). いわゆるShaken-Baby Syndromeに関する力学的検討. 第24回日本神経外傷学会. 高松市, 3月.
 - 16) 谷 諭, 大橋元一郎, 大槻穰治, 村上成之, 阿部俊昭. プロボクシングにおけるパンチの影響—全国規模のアンケート調査より—. 第24回日本神経外傷学会. 高松, 3月.
 - 17) 村上成之, 竹川 充, 谷 諭, 中村紀夫, 西本哲也(JARI), 阿部俊昭. 有限要素法を用いた脳挫傷の発生メカニズムに関する研究. 第23回日本神経外傷学会.

福島, 4月.

- 18) 奥野憲司, 沢内 聡, 小川武希, 阿部俊昭. 軽症〜中等症頭部外傷患者急性期の臨床的特徴—重症例との比較—. 第23回日本神経外傷学会. 福島, 4月.
- 19) 村上成之, 阿部俊昭, 中村紀夫, Melean AJ¹⁾, Blumbergs PC¹⁾ (Inst Med Veterinary Sci). 二輪車事故における脳幹断裂(Gross Brainstem Injury)の検討. 第23回日本神経外傷学会. 福島, 4月.
- 20) Sawauchi A, Beaumont A¹⁾, Tomita Y, Signorretti S¹⁾, Dunber J¹⁾, Marmarou A¹⁾ (Med Coll Virginia). Diffuse brain injury complicated by acute subdural hematoma and secondary insults in the rodent: The effect of surgical evacuation. Eleventh International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring. Cambridge, July.

IV. 著 書

- 1) Takahashi K, Tanaka H, Nakahara S, Nakazaki H, Terao T, Abe T. The Pathogenesis of myeloschisis: experimental studies. Matsumoto S, Sato H, eds. Spina bifida. Tokyo: Springer-Verlag, 1999. p. 250-5.
- 2) Abe T. Pathogenesis of syringomyelia. Matsumoto S, Sato H, eds. Spina bifida. Tokyo: Springer-Verlag, 1999. p. 32-8.
- 3) 田中俊英. 血管新生と治療—遺伝子治療, 窯田誠逸, 佐藤靖史編. 血管新生研究の新展開. 東京: 医療ジャーナル社, 2000. p. 330-40.
- 4) 阿部俊昭. II. 脊椎・脊髄の外科解剖と手術 Chiari奇形と脊髄空洞症. 高倉公朋, 斎藤 勇, 佐藤 潔編. 図説脳神経外科 New Approach 7 脊髄. 東京: メジカルビュー社, 1999. p. 162-7.
- 5) 小川武希. 頭部外傷の疫学と分類. 斎藤 勇編. 図説脳神経外科 New approach 11 脳脊髄外傷. 東京: メジカルビュー社, 2000. p. 2-11.

V. その他

- 1) 神尾正巳. 「イオンビーム照射による人工硬膜の細胞接着性付与技術」に関する実験調査報告書. 科学技術振興財団平成11年度報告書. 2000. p. 1-9
- 2) 阿部俊昭. 葉酸—二分脊椎症の予防効果について. 日本二分脊椎症協会会報2000; 63: 13.

形成外科学講座

教授：栗原 邦弘	頭・顔面先天異常
助教授：内田 満	末梢神経再建
講師：二ノ宮邦稔	顔面・四肢外傷
武石 明精	骨・軟部腫瘍再建
松浦慎太郎	手の外科
松井 瑞子	四肢血行再建，レーザー治療

研究概要

I. 基礎研究

1) Craniosynostosis syndrome の遺伝子解析

Apert syndrome, Pfeiffer syndrome, Crouzon syndrome 等の遺伝子解析を去年に引き続き行った。特に Apert syndrome は患者の数も徐々に増えてきたため、単独で genotype-phenotype 解析を行うことができた。Apert syndrome の遺伝子変異は FGFR2 遺伝子のアミノ酸番号 252 番変異と 253 番変異で表現型に特徴がみられること、Apert syndrome としては稀な表現型を持つ症例があった。また、裂手裂足症に関する遺伝子解析も p63 などで始めている。

2) ラット創傷治癒におけるアポトーシスに関する研究

創傷治癒過程は I 期の急性炎症期、II 期の肉芽組織形成および再上皮化期、III 期の瘢痕期に分けられる。創傷治癒におけるアポトーシス出現の時期および部位を検索するために、指標としてアポトーシス因子である Fas と FasL の経時的変化を、上皮基底膜修復関連タンパクである laminin とともにラットの皮膚創傷治癒モデルを用いて免疫組織化学的に検討した。創傷治癒過程では初期と後期二相性のアポトーシスが起きており、初期は直接損傷を受けていない周囲組織に強く発現し、FasL の急激な増加が特徴的であった。後期は新たに新生した肉芽組織に強く発現し、Fas の著明な増加が特徴的であった。二つのアポトーシスは発現時期、発現部位、特徴などが異なり、今後、それぞれのアポトーシスを引き起こすシグナルなどの検討が必要であると考えられる。

3) 同種皮膚移植に関する実験的研究

ラットを用いた凍結保存皮膚移植実験を行った。凍結保存同種異系皮膚移植群は新鮮同種異系皮膚移植群より拒絶反応出現が遅延した。凍結保存が移植皮膚の拒絶に及ぼす影響を見るために、CD4・CD8

陽性細胞と class II MHC 陽性細胞の変動を免疫組織化学的に検索した。class II MHC 陽性細胞数は、表皮では凍結前後に有意差はなかったが、真皮では凍結前より凍結後で有意に減少した。凍結保存同種異系皮膚移植群では経時的に CD4+/CD8+ が低下し、移植後 11 日前後に出現した拒絶反応が CD8 陽性細胞主体であることが示唆された。

4) 絞扼性神経障害の実験的研究

絞扼性神経障害のモデルにはシリコンチューブやバネクリップ等機械的圧迫によるモデルが多く、急性圧迫法あるいは外傷性要素の強い方法であった。我々は、生体組織を利用することにより、緩徐な発症をみる臨床症例の絞扼性神経障害により近い発生機序をもつモデルを作製し、その神経の変化を組織学的に観察した。ウィスター系雄ラットの鼠径靭帯を用いて大腿神経の絞扼モデルを作製し、術後各週と、絞扼解除後の神経の組織学的変化をみた。神経周囲をシリコンチューブで覆い、血行不良な状況を設定し、周辺組織の条件を変化させ、神経障害の程度や絞扼解除後の神経回復度に差異が生じるのかを観察する。

5) 人工骨を用いた頭蓋骨欠損の修復

(その 1)

四肢長管骨の人工骨補填材である 3 リン酸カルシウム骨セメントを用い、頭蓋・顔面骨での影響を検討している。白色家兎頭頂骨の左右に直径 7 mm の円形の骨欠損を作成、ペースト状の α -TCP (3 リン酸カルシウム) と β -TCP (β -リン酸三カルシウム) を充填し、骨新生・補填材の吸収の程度を観察している。

(その 2)

A 群；骨膜を温存し α or β -TCP を埋入，B 群；骨膜を切除し α or β -TCP を埋入，C 群；骨膜を切除し α or β -TCP を埋入，その上層をフィブリン糊で覆う，D 群；骨膜を切除し α or β -TCP を埋入，その上層を人工真皮で覆う，E 群；骨膜を温存し α or β -TCP は埋入せず骨欠損のまま，F 群；骨膜を切除し α or β -TCP は埋入せず骨欠損のままの 6 群とする。それぞれの実験群につき、術後 3, 6, 9, 12, 16 週で屠殺し頭頂骨を摘出、非脱灰標本を Toluidineblue 染色法で作成し、骨の形成と α or β -TCP の吸収を病理学的に観察する。

II. 臨床研究

1) 唇・顎・口蓋裂治療に関する研究

両側口唇裂は多様な術前形態を示し、手術成績は症例により様々な結果をみる。過去 30 年間に当科で

行った両側唇裂の初回手術，二次修正手術の結果から術式の問題点，手術的治療の課題，術式の変遷について報告した。手術を行った両側唇裂は260例で，両側不全唇裂は75例，片側不全・対側完全唇裂は45例，両側完全唇裂は136例であった。口唇裂手術の一次的再建はManchester法，二次的再建はMillard法で行ってきた。中央唇の縦方向の発育，上口唇結節再建，赤唇部色調，口輪筋の再建などにみられる問題点から1986年より一次的再建の術式はMillard法，Mulliken法へ移行した。上顎・歯槽弓の発育の観点から顎裂部骨移植の時期と方法を大きく変更し，これにより顎発育の改善を得ている。

2) 手足先天異常

平成12年度の手足先天異常の新患の主なものは多指症18人，短指(趾)症5人，裂手(足)症4人，巨指(趾)症3人，合短指(趾)症2人である。日本手の外科学会の分類を用いて，複数の表現型を有する手足先天異常症例について検討した。合短指症の治療における新しい試みとして，指移行術をも報告した。多指症症例を整理して，われわれの分類(里見分類)の有用性を考察した。個々の問題(骨切りのfollow-up, 3節母指の問題など)を検討した。橈，尺側列形成不全に対する創外固定器を用いた治療も行っている。手先天異常の手根骨に，特異的な変化があるかを合短指症(横軸欠損)から検討し，診断に迷う症例に応用できると考えている。

3) レーザー治療に関する研究

平成12年度の皮膚レーザー治療センターの総患者数は3,945名(形成1,998名)。全身麻酔下で行った症例は99例であった。現在，手術室にはQスイッチルビーレーザーが常設されているが，本年8月頃には新たに色素レーザーが手術室に常設される予定で，全身麻酔でのレーザー治療が更に円滑に進むと思われる。色素性の母斑に対して色素測定器を利用し，その評価方法の確立，血管腫に対して，莓状血管腫に対する早期レーザー照射の結果の追跡，海綿状血管腫に対する血管内照射の検討などが課題となると思われる。

4) マイクロサージャリーに関する研究

平成12年度のマイクロサージャリーは再接着術12件，遊離皮弁21件であった。今後のマイクロの方向性はよりDonor損失の少なく，整容的に優れた(二次修正を必要としない)再建を行うという方向にある。Perforator flapでは腹直筋の穿通枝皮弁の応用で皮弁内での血管吻合付加により皮弁獲得範囲を拡大する方法を行っている。esthetic mindのある再建を行うようにしていくことが必要である。今後は

prefabricated flapの臨床への応用が目標で，顎裂骨移植でも血管柄付き骨移植の長期成績評価も行っていきたい。

5) 胸壁再建に関する研究

胸壁は換気機能，臓器保護機能に加え，整容面での要因を考慮した上での再建が必要となる。肋骨の切除は術後の高率な無機肺の要因となり硬性再建の必要性が重視され，また軟部胸壁再建も疼痛による呼吸機能の低下を考えると必要不可欠なものとなるが，実際に硬組織再建まで行われていないことが多い。疼痛や運動制限による社会復帰後のQOLの制限を考えると複合皮弁形成による組織欠損部の被覆と骨格の再建が大切である。今後，心臓外科領域の縦隔炎疾患領域での再建など胸部外科領域の疾患の再建について検討する。自家移植による硬組織再建の症例をさらに検討し，人工物による再建術後のQOLの違いについて機能的面，整容的面で違いを検討する。

6) 顔面骨骨折の吸収性プレート固定に関する研究

1999年5月から2000年12月までの1年8カ月に手術を行った頬骨骨折18例，下顎骨骨折4例に対して，生体吸収性骨接合剤(FIXSORB-MX，タキロン社製)を用いて観血的整復固定術を行った。男17例，女5例，年齢は14歳から62歳で平均31.3歳であった。経過観察期間は3カ月から1年8カ月であった。頬骨骨折の1例に術後4カ月で軽度の反応性炎症をみたが抗生物質の点滴と内服を行い軽快した。再転位や再手術を行った症例はなかった。その他重篤な合併症もみられなかった。固定性，組織の反応性，吸収性骨接合材の厚み，手術手技などの問題はあっても，抜去術を必要とせず非常に有用なプレートシステムと考える。

7) 仙骨部褥創治療についての臨床的検討

今までの仙骨部褥瘡の外科的治療方法は切除縫合，局所皮弁，筋皮弁，筋膜皮弁の術式を用いており，穿通枝皮弁も応用している。手術を行った仙骨部褥創73例に対し術後合併症，再手術症例について比較検討した。切除縫合，局所皮弁を施行した14症例は範囲が5cm未満，深達度II度以下であった。筋皮弁は29例であった。3部位以上の褥瘡を同時手術した4症例は再手術を必要とした。このような症例は2度に分けての手術が望ましい。筋膜皮弁19症例は再手術率が低く，有用な術式と考えた。穿通枝皮弁は11症例中術後seromaの発生を6例認め，うち5例は再手術を施行した。創閉鎖時のanchoring sutureはseromaの予防方法と考えた。現在73症例

に対し、褥瘡を生じた基礎疾患、ベッド上での体位運動状況について考察を行っている。

「点検・評価」

臨床研究に関して

主として唇・顎・口蓋裂などの顔面先天異常、手足先天異常、レーザー治療、手の外傷、顔面外傷、マイクロサージャリーを含めた再建外科、褥瘡などについて臨床研究を行った。唇・顎・口蓋裂については、第43回日本形成外科学会学術集会で「両側唇裂の長期観察結果と課題」のシンポジウムで採択され、演述に際して活発な討論が行われ高い評価を受けた。第5回日韓形成外科学会「Rhinoplasty with autogeneous tissue graft」、第24回日本口蓋裂学会総会「口蓋裂手術後の言語成績」等を演述し活発な討論が行われた。手足の先天異常に関しては、第43回日本形成外科学会学術集会で「複数の表現型を有する手足先天異常症例」、第43回日本手の外科学会学術集会「橈側列形成不全の形態、機能的検討と治療」等で発表した。レーザー治療に関しては、当講座における太田母斑の治療を学会発表した。更に以前より行っている two step laser treatment についても症例を重ね、報告していきたいと考えている。顔面外傷に関しては、第9回日本形成外科学会基礎学術集会で吸収性プレートの基礎実験の研究を発表し、更に第18回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会で発表をし活発な討論が行われた。手の外傷については、切断指（肢）の治療に関する当講座の治療針や Network 作りに関する報告を行った。Spaghetti wrist 症例の検討を行い第43回日本手の外科学会学術集会で発表した。マイクロサージャリーを含めた再建外科では、donor site の損失が少なく整容的にも優れた Perforator flap を臨床応用してきた。第43回、44回日本形成外科学会学術集会で胸壁再建について発表した。

基礎研究について

Craniosynostosis syndrome の遺伝子解析を昨年引き続き行った。その中で特に Apert syndrome は患者数が増大していることもあり、十分な解析ができ、第40回日本先天異常学会で発表し、論文として Congenital Anomalies に掲載された。形成外科での必要不可欠な創傷治癒における研究も行われており、アポトーシスの出現時期、部位の検索をラットを用いて免疫組織学的に行い、第10回日本形成外科学会基礎学術集会で発表する予定である。絞扼性神経障害の実験的研究は、科学研究費の症例研究に選出されたもので、より臨床に近い発生機序をもつ

モデルを作製した。神経の変化を経時的に組織学的に観察することで、今後の臨床の場に多大な影響を与えるものと期待できる。第10回日本形成外科学会基礎学術集会で発表する予定である。また、四肢長管骨の人工骨補填材料である α or β -TCP を頭蓋・顔面領域に応用するための基礎研究も行っている。この研究により donor site の犠牲がなく骨移植等の再建が可能となれば、今後の頭蓋・顔面領域の更なる発展が期待できるものとする。第10回日本形成外科学会基礎学術集会で発表する予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Miyawaki T, Kobayashi M, Matsuura S, Yanagawa H, Imai T, Kurihara K. Trapezoid bone fracture. *Ann Plast Surg* 2000; 44: 444-6.
- 2) Miyawaki T, Kobayashi M, Takeishi M, Uchida M, Kurihara K. Osteochondroma of the mandibular body. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1426-8.
- 3) Tsukuno M, Suzuki H, Eto Y. Reply to the critique: Pfeiffer syndrome is most likely caused by haploinsufficient mutation of FGFR2 in our cases. *J Craniofac Genet Dev Biol* 2000; 20: 112.
- 4) Murai S, Matsui M, Nakamura A. Tumoral calcinosis in both index fingers. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 2001; 35: 1-3.
- 5) Miyawaki T, Jackson IT, Bier U, Andrus L, Williams F, Bradford M. The effect of capsaicin ointment on skin for the survival of a cutaneous flap. *Eur J Plast Surg* 2001; 24: 28-32.
- 6) Takai S, Nikaido T, Ushigome S. Expression of PCNA, KI-67, and P53 in primary and recurrent dermatofibrosarcoma protuberans. *Jikeikai Med J* 2000; 14: 15-30.
- 7) Tsukuno M, Uchida M, Kurihara K, Eto Y. Tendency of having cleft lip or cleft palate or both with syndromic malformations with cleft lip/palate. *Jikeikai Med J* 2000; 47: 269-72.
- 8) Tsukuno M, Suzuki H, Ninomiya K, Eto Y, Kurihara K. FGFR2 mutation and genotype-phenotype analysis in eight Japanese patients associated with Apert syndrome. *Congenit Anomal* 2000; 40: 282-6.
- 9) Kurihara K, Kita Y, Tsukuno M, Masuzawa G. Functional results of surgical treatment of hypoplastic thumb-long term follow-up studies. *Congenital Differences of the Upper Limb* 2000: 201-2.
- 10) 松岡玲玲. 凍結保存同種異系皮膚移植—凍結保護

- 法, および免疫組織化学的検索一. 日形会誌 2001; 21: 82-95.
- 11) 宮脇剛司, Jackson IT (Inst Craniofac Reconstr Surg, Providence Hosp, Michigan), 栗原邦弘. Open Rhinoplasty による早期鼻尖部血管腫切除. 日形会誌 2001; 21: 101-6.
 - 12) 内田崇之, 増沢源造, 黒木知子, 町田芳哉(東京厚生年金病院). 出生前診断した口唇, 口蓋裂の1例. 日形会誌 2001; 21: 118-20.
 - 13) 宇井啓人, 栗原邦弘, 野嶋公博, 林 博之, 小林正大. Spaghetti wrist 症例の検討. 日手の外科会誌 2000; 17: 90-3.
 - 14) 武石明精, 平川正彦, 篠田明彦. 指背側の血行を用いた皮弁による指再建の経験. 日手の外科会誌 2000; 17: 341-4.
 - 15) 栗原邦弘, 喜多陽子, 増沢源造, 黒木知子, 平川正彦. 橈側列形成不全の形態・機能的検討と治療. 日手の外科会誌 2001; 17: 489-93.
 - 16) 内田 満, 栗原邦弘, 増沢源造. Dupuytren 拘縮の術後成績に影響する危険因子に関する検討. 日手の外科会誌 2001; 17: 662-5.
 - 17) ニノ宮邦稔, 栗原邦弘, 大石幸彦. 鼠径部リンパ節廓清術における筋皮弁の応用. 泌外 2000; 14: 7-14.
 - 18) 寺尾保信, 坂東正士(都立駒込病院). 両側茎腹直筋皮弁による乳房再建の長期成績—腹部合併症は適応を制限するの—. 形成外科 2000; 43: 357-63.
 - 19) 宇井啓人, 栗原邦弘, 内田崇之. 筋肉内脂肪腫の3症例. 形成外科 2000; 20: 423-6.
 - 20) Tsukuno M, Nakamura A, Ui K, Kurihara K. An Atypical Case of Unilateral Lacrimal Gland Hyperplasia. 日形会誌 2000; 20: 610-2.

II. 総 説

- 1) 栗原邦弘. とこずれ(褥瘡)の予防と処置. 学術の動向 2000; 5: 78-9.
- 2) 栗本沙里奈, 栗原邦弘, 松井瑞子, 宇井啓人. 糖尿病性潰瘍・壊死に対する保存的治療の限界と外科的治療. 診療と新薬 2000; 37: 21-2.

III. 学会発表

- 1) 栗原邦弘. (教育講演)顔面外傷の初期治療. 栃木県整形外科医会研修会. 小山, 6月.
- 2) 栗原邦弘, ニノ宮邦稔, 渡辺規光, 石田勝大. (シンポジウム)両側唇裂の長期観察結果と課題. 第43回日本形成外科学会学術集会. 札幌, 5月.
- 3) 平瀬雄一. (シンポジウム)側頭筋皮弁の新展開とその限界. 第27回日本マイクロサージャリー学会総会・学術集会. 札幌, 8月.
- 4) Kunihiro K, Akamatsu H, Ninomiya K. Rhino-

- plasty with autogeneous tissue graft. The 5th Japan-Korea Congress of Plastic and Reconstructive Surgery. Kagawa, Apr.
- 5) 武石明精, 杉山敦樹, 渡辺規光, 松井瑞子, 栗原邦弘. 先天性大胸筋欠損症の乳房再建術. 第43回日本形成外科学会学術集会. 札幌, 5月.
 - 6) 石田勝大, 武石明精, ニノ宮邦稔, 栗原邦弘. 胸壁腫瘍の一期再建の検討. 第43回日本形成外科学会学術集会. 札幌, 5月.
 - 7) 松井瑞子, 村井繁廣, 石田勝大, 宇井啓人, 栗原邦弘. 巨大色素性母斑へのTwo Step Laser Treatmentの応用. 第43回日本形成外科学会学術集会. 札幌, 5月.
 - 8) 内田崇之, 増沢源造, 浪川浩明(東京厚生年金病院), 土田義隆, 栗原邦弘. 複数の表現型を有する手足先天異常症例. 第43回日本形成外科学会学術集会. 札幌, 5月.
 - 9) 栗原邦弘, 菱田康男, 渡辺規光, 杉山敦樹. 手屈筋腱のZone II 損傷例の治療成績. 第43回日本形成外科学会学術集会. 札幌, 5月.
 - 10) 松浦慎太郎, 児島忠雄(埼玉手の外科研究所). 各種皮弁および植皮による指尖部・爪床一期再建. 第43回日本手の外科学会学術集会. 京都, 5月.
 - 11) 武石明精, 平川正彦, 篠田明彦. 指背側の血行を用いた皮弁による指再建の経験. 第43回日本手の外科学会学術集会. 京都, 5月.
 - 12) Kurihara K, Kita Y, Tsukuno M, Masuzawa G. Functional results of surgical treatment of hypoplastic thumb —long term follow-up studies—. The 5th International Symposium on Congenital Defferences of the Upper Limb. Kyoto, May.
 - 13) 内田 満, 宇井啓人, ニノ宮邦稔, 栗原邦弘. 口蓋裂手術後の言語成績. 第24回日本口蓋裂学会総会. 東京, 6月.
 - 14) 内田崇之, 増沢源造, 黒木知子, 中澤直子¹⁾, 町田芳哉¹⁾ (東京厚生年金病院), 栗原邦弘. 出生前診断した唇裂, 口蓋裂の1例. 第40回日本先天異常学会総会・学術集会. 松江, 7月.
 - 15) 築野真理, 内田 満, 栗原邦弘. Cleft lip/palate に伴う先天異常の検討. 第40回日本先天異常学会総会・学術集会. 松江, 7月.
 - 16) 松井瑞子, 松浦慎太郎, 林 博之, 杉山敦樹, 宇井啓人, 栗原邦弘. 遊離足趾移植による指再建術における二次修正術の検討. 第27回日本マイクロサージャリー学会総会・学術集会. 札幌, 8月.
 - 17) 築野真理, ニノ宮邦稔, 栗原邦弘. Apert syndrome 7例の mutation と phenotype に関する検討. 第9回日本形成外科学会基礎学術集会. 名古屋, 10月.
 - 18) ニノ宮邦稔, 杉山敦樹, 渡辺規光, 土田義隆, 内田

- 満, 栗原邦弘, 顔面骨骨折の吸収性プレートの応用, 第 18 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会, 東京, 11 月.
- 19) 武石明精, 内田 満, 石田勝大, 赤松久子, 栗原邦弘, 稀な眼瞼痙攣の 1 例, 第 18 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会, 東京, 11 月.
- 20) 赤松久子, 佐々木敏行, 宇井啓人, 栗原邦弘, 先天性外涙嚢瘻の 1 例, 第 222 回日本形成外科学会関東支部東京地方会, 東京, 9 月.

V. その他

- 1) 栗原邦弘, 形成外科 Q & A 手の変形はどこまで治せるか?, 毎日ライフ 2000; 9: 34-7.
- 2) 平川正彦, 私の褥創・皮膚潰瘍治療経験こころの臨床・ラ・カルト 2000; 19: 191.

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 |
| 助教授: 森田紀代造 | 先天性心疾患, 心筋保護, 骨格筋の心臓への応用 |
| 講師: 鈴木 和彦 | 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 |

研究概要

I. 遺伝子治療による心臓再生

心臓は, 個体の臓器代謝や機能の保持にかかせない循環機能を司り, これにより生命維持の中核と位置づけられる。また, 個体発生においてはいち早く分化を果たし, 他の臓器の分化形成をおしすすめる役割を担っている。しかし, この特異的に分化した機能を有する心臓には, 再生能がない。そのため一部の心筋細胞に障害が生じた場合, 障害心筋の機能を他の心筋が代償しようとして, 過度の負担を受けてしまう。このような心筋障害は, 雪だるま式増大し, 最終的に重症心不全の状態となり, 生命維持が困難な状況へと進んでしまう。現在, 障害心筋の機能代償の治療法としては, 移植以外にないと言えるが, 移植医療はドナー不足などの問題により, 円滑に機能していないのが現状である。

ここで, 我々は障害心筋を再生するために, 遺伝子導入による治療法の確立を試みる。HIF-1 α 遺伝子導入により, 虚血にさらされ死に瀕している心筋細胞に新しい血管新生を促進させ, 再循環を巡らせる。つまり, 心筋機能を再生させるというアプローチである。

また, 心筋細胞として分化の完了した細胞は, それ自体には再生能がない。これに対し, 遊離広背筋で代用するという研究は数多くなされ, 臨床応用も進められている。しかし本来違う性質であることが最大の問題点であり, これを解決するために骨格筋から心筋への分化誘導を試みるのが非常に重要となってくる。さらに, 遊離広背筋に部分的虚血が生じてしまうことも問題である。この虚血による機能低下を, HIF-1 α 導入での血管新生により解消する。加えて, 虚血心のモデルを作製し, 虚血心筋に直接 HIF-1 α 導入を行い, 血管新生を促し, 心機能改善を実験的に証明する。細胞の分化誘導はその細胞を取

り巻く環境にかなり左右されると考えられるが、ここで HIF-1 α を用いて、骨髄間質細胞中に存在する幹細胞に分化誘導をかけて、血管系、心筋への分化誘導の可能性について実験的に検討する。

HIF-1 α 導入により、血管新生を誘導し、さらに骨格筋を心筋へ分化させることができれば、心筋梗塞や心筋症において画期的な治療法を拓くこと、つまり心臓機能の再生が可能となる。

本研究によって、新しい世紀における治療、“心臓再生のための遺伝子治療”を目指している。

II. 立体三次元再構築法による複雑心奇形における刺激伝導系の組織学的検討

先天性心疾患に対する外科治療は近年著しい発展を遂げ、その背景には手術手技補助手段の向上とともに多種多様を極める複雑心奇形の病態や形態的特徴の救命が大きく寄与していると考えられる。複雑心奇形の多くは、その心内構築、特に刺激伝導系の解剖学的特徴が正常と著しく異なることが予想されるが、現在この点に関する確立された研究結果はない。当教室では各種複雑心奇形の刺激伝導系の詳細な解剖学的差異を明らかにする目的で病理解剖から得られた心標本を用いて 1,000 slices/1 cm の心室中隔連続切片標本を作成し組織学的に刺激伝導系の走行を分析している。さらに当教室では得られた組織学的所見をコンピューター上に取り込み、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。

III. 心筋保護法に関する研究

近年開心術の適応疾患、術式の拡大により長時間の大動脈遮断を要する症例や、低左心機能を有する重症例が増加しつつある。これら high risk 症例に対する現在の心筋保護法にはまだ改善の必要があり安全な心筋保護法の確立はきわめて重要な課題である。

1. 順行性および逆行性、常温および低温血液心筋保護法 (Integrated blood cardioplegia) の有効性に関する研究

当教室の心筋保護の基本方針である Integrated blood cardioplegia の総合的戦略の臨床的有効性を、(1) 心筋虚血中の心筋代謝変動 (Lactate/Pyruvate, Redox potential, 心筋 pH), (2) 再灌流後の心筋障害マーカー (CK-MB, Myocine LCI, Lipid hydroperoxide), (3) 術後心筋収縮能 (左室

圧-容積関係における心機能評価) を指標として、従来の心筋保護法と比較検討しその優れた保護効果を確認した。さらに、長時間開心術症例や低左心機能を有する重症例における有用性を確認すると共に、各疾患別に心筋保護の総合戦略についても検討している。

2. No donor 添加心筋保護液の冠動脈内皮細胞保護効果に関する研究

心筋保護液の改良により心臓の手術は安全に行うことが出来るようになってきているが、現在使用されている心筋保護液と言えども、完全なものではない。特に、現在の心筋保護液は、心機能の保存においてはほぼ満足できる状態ではあるが、冠動脈内皮細胞に対する保護効果はかならずしも充分とはいえず、手術中、手術直後、さらには術後、遠隔期に冠動脈内皮細胞の障害に起因する心筋障害、冠動脈病変の進行などが少なからず認められている。したがって、従来行われている心筋細胞に対する保護とともに、冠動脈血管内皮細胞の保護を行うことは、心臓外科手術、特に、現在臨床で一般的に行われている大動脈-冠動脈バイパス手術において、手術成績および遠隔期の成績を向上させる可能性がある。

当教室では心筋保護液に nitric oxide (NO) の donor である L-arginine を添加し、心筋保護効果と共に、冠動脈内皮細胞の保護効果を合わせ持った心筋保護液の開発を目的とした研究を行っている。現在までに、Conductance catheter を用いた心機能 (収縮期心機能および拡張機能) の測定、心筋保護液注入時および再灌流後の大動脈血と冠静脈血の NO の測定、冠動脈内皮細胞の NO 産生の測定、冠動脈血管内皮細胞の保護効果の証明のための冠動脈の血管拡張能を指標とし、その有用性を確認している。

IV. 骨格筋の心臓への応用に関する研究

1. Dynamic Cardiomyoplasty

自己有茎骨格筋グラフトを用いた循環補助いわゆる Dynamic Cardiomyoplasty は欧米を中心に 600 例以上の臨床例が施行され、重症心不全に対する新しい治療法として確立されつつある。当教室では本法実施上の技術的問題点の解決を目的にイヌを用いた実験的研究を施行した。現在、本邦における本手術の導入を目指して適応疾患・適応条件の検討を行い臨床応用開始の準備中である。

2. Skeletal Muscle Ventricle (SMV: 骨格筋心室) による循環補助

Dynamic Cardiomyoplasty に比較して、より効率的な循環補助が可能な Skeletal Muscle Ventricle

cleを用いた循環補助法の開発を目指して、イヌを用いた実験的研究を施行し、短期間における循環補助効果を評価、確認した。さらにSMV内面の抗血栓性向上のため細胞接着性ポリマーを応用して、培養内皮細胞をSMV内面に被覆し、ハイブリッド循環補助装置を試作、検討中である。

3. 先天性心疾患の心室形成術への応用

他に治療のない複雑心奇形の形態的修復術として自己骨格筋グラフトを用いた心室形成術および自己骨格筋導管によるdynamic Fontan手術の実験的研究を行い、短期の有効性が確認された。現在慢性実験により本術式の長期有用性を検討中である。

V. 心機能に関する研究

1. 圧-容積曲線を用いた心機能解析

心疾患は術直前直後で大きくその血行動態が変化する。その変化を詳細に検討するために、術中の人工心肺開始直前と人工心肺離脱直後に左室圧-容積曲線を求め利用してきた。

各疾患において術後改善される圧及び容積負荷の消失が、心収縮拡張能の正常化に大きく寄与していることは明らかとなっている。さらに、術後圧及び容積負荷の増加する一部の先天性心疾患においては、その収縮拡張様式の変化が把握され、より質の高い術後管理が可能となった。

現在着目しているのは、術後の低い心筋酸素消費量と良好な外的仕事効率の獲得であり、そのためには、術前の良好な心機能が重要であることがわかってきた。現在汎用されている比較的主観的な各疾患の手術適応を、より客観的な定量化された指標とすべく、検討を重ねている。また、術後遠隔期の心機能の変化とその術前状態の比較検討を行うため、術前後の心カテーテル検査時にも圧-容積曲線による検討を行っている。

VI. 弁膜症に関する研究

1. 大動脈弁に関する研究

現在までに大動脈弁輪に対する至適人工弁サイズの検討を行ってきた。体表面積で1.4 m²以上の症例では、23 mm以上の人工弁が必要であることを、薬物負荷ド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。

3. 自己肺動脈グラフトによる大動脈基部置換術 (Ross) 手術の臨床的研究

「点検・評価」

当教室の研究の特徴としては、第一に心臓外科手術の手術成績のみならず遠隔期QOLの向上を目指したretrospectiveおよびprospectiveな臨床研究(成人ならびに小児開心術症例を対象とした術中リアルタイム心機能解析法の研究、開心術中の新しい心筋保護法の開発や弁膜症の手術術式・遠隔期QOLの研究など)を積極的に実施していることが挙げられる。これらの研究成果すなわち開心術中心機能解析による術後循環管理の適正化、開心術中の心筋保護法の改良による術後急性期成績の改善や自己弁温存形成術など遠隔期QOLに優れた弁膜症術式の確率などは、現在までの東京室における臨床成績の向上に多大な貢献をしたと考えられる。また基礎的研究においても研究成果が速やかに臨床の場に還元可能な前臨床的研究(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や新しい心筋保護法の開発のための基礎的研究など)から将来的臨床応用を視野に入れた萌芽的研究(骨格筋の心臓への応用に関する実験的研究)など、臨床医学の進歩に寄与しえる実験的研究テーマを推進していこうとする方向性は充分評価に値すると考えている。ことに虚血性心疾患に対するHIF遺伝子心筋導入法による血管新生両方など前臨床研究を開始したことは特筆に値する。これら心臓血管外科領域にとどまらず病理組織学、循環生理学、生化学とも密接に関連した幅広い研究領域を通じて、邦文の前著論文は国内外の学会研究発表は極めて効率的になされ、多くの業績が達成されたことは評価できる、しかしテーマの中には論文として帰結していないものや、単発的な研究にとどまり、一連の方向性・関連性をもった継続的研究として確立されていない研究もあり、研究指導者の育成や教室内の研究プロジェクトの生編成が必要と考えている。また臨床研究では従来各手術式の手術成績や術中循環器動態の生理学的、生化学的評価などretrospective studyを中心に行われてきたが、臨床成績の安定化や多くの臨床研究業績の集積が達成されつつある現在、prospec-

tive study を積極的に推進すべきと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 森田紀代造, 黒澤博身, 坂本吉正, 小柳勝司, 宇野吉雅, 石井信一, 清水昭吾, 多々良彰, 杉山恵子, 井上天宏. Pulmonary autograft による aortic root replacement (Ross 手術) の中期遠隔成績. 胸部外科 2000; 53: 269-74.
- 2) Hashimoto K, Sasaki T, Hachiya T¹⁾, Onoguchi K¹⁾, Takakura H, Oshiumi M, Takeuchi S¹⁾ ('Saitama Pref Circ Respir Dis Cent). Influence of cardiopulmonary bypass temperature on circulatory pathophysiology and clinical outcomes. Jpn Circ J 2000; 64: 436-44.
- 3) Yamagishi M, Kurosawa H, Hashimoto K, Nakamura Y. Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum, Antegrade Coronary-Right Ventricular Sinusoidal Communication, and Wolff-Parkinson-White Syndrome. Jpn J THORACIC CARDIOVASC SURG 2000; 48: 322-5.
- 4) Takakura H, Sasaki T, Hashimoto K, Hachiya T¹⁾, Onoguchi K¹⁾, Oshiumi M, Takeuchi S¹⁾ ('Saitama Pref Circ Respir Dis Cent). Aortic Valve Replacement with Concomitant Annular Enlargement for Small Aortic Annulus of less than 19 mm. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2000; 6: 322-5.
- 5) 清水昭吾. 圧-容積曲線を用いた先天性心疾患の左心機能解析. 慈恵医大誌 2000; 115: 729-37.
- 6) 益子健男, 田中 圭, 長沼宏邦, 妹尾篤史¹⁾, 八木秀憲¹⁾, 森 力¹⁾, 三川秀文¹⁾ ('富士市立病院). 弓部全置換における分枝再建先行術式. 胸部外科 2000; 53: 837-40.
- 7) 橋本和弘, 小野口勝久¹⁾, 佐々木達海, 蜂谷 貴¹⁾, 高倉宏充, 鴛海元博, 竹内成之¹⁾ ('埼玉県循環器呼吸器病センター). 待機的冠動脈バイパス術における Antegrade に加えた Retrograde cardioplegia の有益性の検討. 胸部外科 2000; 53: 1105-9.
- 8) 青木功雄, 堀越茂樹, 水野朝敏, 宮本尚樹, 鈴木博之. 大動脈の太さに匹敵するまでに拡張蛇行した 62 歳の先天性冠動静脈瘻の 1 治験例. 胸部外科 2000; 53: 1115-8.
- 9) 橋本和弘, 小野口勝久¹⁾, 佐々木達海, 高倉宏充, 蜂谷 貴¹⁾, 花井 信, 竹内成之¹⁾, 新井達太, 堀江俊伸¹⁾, 今井嘉門¹⁾ ('埼玉県循環器呼吸器病センター). 開院以来 6 年間における冠動脈バイパス術症例の手術危険因子の解析と手術方針の変化. 埼玉県医師会雑誌 2000; 607: 49-52.

- 10) 鴛海元弘, 橋本和弘, 佐々木達海, 高倉宏充. 重症肺高血圧, 難治性心室頻拍を伴った梗塞後左室瘤に対する Dor 手術の一例. 日心臓血管外会誌 2001; 30: 44-7.
- 11) 水野朝敏, 黒澤博身, 小柳勝司, 青木功雄. 大動脈縮窄症に合併した多房性胸部大動脈瘤の 1 手術例. 日心臓血管外会誌 2001; 30: 80-2.
- 12) Morita K, Kurosawa H, Nomura K, Ko Y, Hanai M, Kawada N, Matsumura Y, Inoue T. Right ventricular dynamic cardiomyoplasty for univentricular heart with pulmonary hypertension. Jpn J THORACIC CARDIOVASC SURG 2001; 49: 207-15.
- 13) 森田紀代造, 黒澤博身. Ross 手術の適応と成績. 日本外科学会雑誌 2001; 102: 330-6.
- 14) 森田紀代造, 黒澤博身. 単心室: Fontan 手術 staged approach の有用性. Cardiovasc Med-Surg 2001; 3: 68-75.
- 15) 森田紀代造, 黒澤博身. Ross 手術の適応と成績. Cardiovasc Med-Surg 2001; 3: 86-92.

II. 総 説

- 1) 黒澤博身. 「心室中隔欠損症(模様部欠損)に合併した大動脈弁逸脱, 大動脈弁逆流について」岩島ら論文に対するコメント. 心臓 2000; 32: 305-6.
- 2) 黒澤博身. 大動脈弁温存手術直後の大動脈弁の観察. 胸部 外科 2000; 53: 491.
- 3) 黒澤博身. 治療展望—肺動脈弁と三尖弁—. Cardiovasc Med-Surg 2000; 2: 37-45.

III. 学会発表

- 1) 水野朝敏, 堀越茂樹, 齊藤文美恵, 鴛海元博. 心臓血管手術における自己血手術の治療戦略. 第 13 回日本自己血輸血学会. 東京, 4 月.
- 2) 小柳勝司, 黒澤博身, 森田紀代造, 野村耕司, 宇野吉雅, 松村洋高. 狭小大動脈弁輪を伴う大動脈弁狭窄症に対する Ross-Konno 手術. 第 37 回日本小児外科学会総会. 福岡, 5 月.
- 3) 堀越茂樹, 水野朝敏, 齊藤文美恵, 田口真吾, 黄義浩, 黒澤博身. Extra-anatomical bypass の長期予後. 第 28 回日本血管外科学会. 東京, 5 月.
- 4) 小柳勝司, 黒澤博身, 森田紀代造, 野村耕司, 宇野吉雅, 松村洋高. Ross 手術における Ross-Konno 手術の意義. 第 36 回日本小児循環器学会総会. 鹿児島, 7 月.
- 5) 野村耕司, 黒澤博身, 森田紀代造, 小柳勝司, 松村洋高. 左室圧-容積曲線(PV-loop)と 3 次元立体解析法による刺激伝導系の検討. 第 36 回日本小児循環器学会総会. 鹿児島, 7 月.
- 6) 黒澤博身, 森田紀代造, 小柳勝司, 野村耕司, 清水

- 昭吾, 多々良彰, 宇野吉雅, 花井 信, 藤原優子, 寺野和宏. 解剖学的修正大血管位置異常症に対する Atrioventricular Groove Patch Plasty. 第 36 回日本小児循環器学会総会. 鹿児島, 7 月.
- 7) 黒澤博身, 森田紀代造, 小柳勝司, 野村耕司, 清水昭吾, 多々良彰, 宇野吉雅, 花井 信, 藤原優子, 寺野和宏. Ann Arbor 方式による左心低形成症候群の一治験例. 第 36 回日本小児循環器学会総会. 鹿児島, 7 月.
- 8) 森田紀代造, 黒澤博身, 小柳勝司, 野村耕司, 宇野吉雅, 松村洋高, 井上天宏. 解剖学的修正大血管位置異常症 (SDL) に対する Atrioventricular Groove Patch Plasty. 第 36 回日本小児循環器学会総会. 鹿児島, 7 月.
- 9) 川田典靖, 黒澤博身, 森田紀代造, 坂本吉正, 金澤俊行, 宇野吉雅. 異常僧帽弁架橋による閉鎖不全症例に対する弁形成術. 第 36 回日本小児循環器学会総会. 鹿児島, 7 月.
- 10) 松村洋高, 黒澤博身, 森田紀代造, 小柳勝司, 野村耕司, 宇野吉雅. 完全型及び中間型房室中隔欠損症に対する人工字法による心内修復術の中期遠隔成績. 第 36 回日本小児循環器学会総会. 鹿児島, 7 月.
- 11) 小柳勝司, 黒澤博身, 坂本吉正, 清水昭吾, 多々良彰, 宇野吉雅, 黄義浩, 井上天宏. 自己心膜を用いた Perimembranous VSD 閉鎖術の遠隔成績. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 12) 石井信一, 黒澤博身, 鈴木和彦, 奥山 浩, 長堀隆一, 川田典靖, 花井 信, 井上天宏. 成人 AR に対する弁輪縫縮を要した Ross 手術の一例. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 13) 高倉宏充, 佐々木達海, 橋本和弘, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 鴛海元博, 竹内成之.¹⁾ ドブタミン負荷心エコー図法による 19-mm Carpentier-Edwards Precardial valve の血行動態に関する検討. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 14) 森田紀代造, 黒澤博身, 坂本吉正, 小柳勝司, 野村耕司, 松村洋高, 井上天宏. 段階的 Fontan 手術における Hemi-Fontan 手術術式の検討. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 15) 森田紀代造, 黒澤博身, 小柳勝司, 宇野吉雅, 松村洋高, 花井 信, 井上天宏. Conotruncal criss-cross の概念による両大血管右室起始症 (DORV) の外科的携帯分類と手術術式の検討. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 16) 清水昭吾, 黒澤博身, 鈴木和彦, 多々良彰, 花井 信, 川田典靖, 黄義浩, 井上天宏. 僧帽弁弁形成術における術前冠血流予備能測定の有用性. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 17) 多々良彰, 黒澤博身, 中野雅道, 鈴木和彦, 奥山 浩, 清水昭吾, 川田典靖, 花井 信. 前尖切除を行った僧帽弁形成術における中期遠隔成績. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 18) 鈴木和彦, 黒澤博身, 清水昭吾, 多々良彰, 奥山 浩, 長堀隆一, 石井信一, 長沼宏邦. 頻拍応答性の面から見た僧帽弁形成術の有用性について. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 19) 橋本和弘, 小野口勝久¹⁾, 高倉宏充, 佐々木達海, 蜂谷 貴¹⁾, 鴛海元博, 竹内成之¹⁾ (¹⁾埼玉県循環器呼吸器病センター). 脳血管病変を有する患者に対する冠動脈バイパス術一体外循環因子の検討. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 20) 黄義浩, 堀越茂樹, 水野朝敏, 斉藤文美恵, 田口真吾. 徐脈性心房細動を伴う僧帽弁脱症に対する開心術後ペースメーカー植え込み術の検討. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 21) 小柳勝司, 黒澤博身, 森田紀代造, 野村耕司, 宇野吉雅, 長沼宏邦, 松村洋高, 花井 信. Taussig-Bing 奇形に対する Kawashima 法 17 年後の両心室流出路狭窄に対する再手術. 第 53 回日本胸部外科学会総会. 大分, 10 月.
- 22) Morita K, Kurosawa H, Tanaka K, Nomura K, Matsumura Y. Dynamic fontan operation with a linear skeletal muscle conduit for single ventricle with pulmonary hypertension. 73rd Scientific Session of the American Heart Association. New Orleans., Nov.
- 23) Kurosawa H, Morita K, Koyanagi K, Nomura K, Naganuma K, Matsumura Y, Inoue T. Atrioventricular groove patch plasty for anatomically corrected malposition of the great arteries. 37th Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons. New Orleans., Jan.
- 24) 長堀隆一, 黒澤博身, 鈴木和彦, 奥山 浩, 長沼宏邦, 川田典靖, 松村洋高, 井上天宏. Bentall 手術から Yacoub 手術へ. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2 月.
- 25) 黄義浩, 堀越茂樹, 水野朝敏, 青木功雄, 田口真吾. 血管壁の過誤腫性変化による腹部大動脈瘤症例. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2 月.
- 26) 黄義浩. 当施設における血管輪の治療経験. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2 月.
- 27) 野村耕司, 黒澤博身, 森田紀代造, 小柳勝司, 長沼宏邦, 松村洋高, 井上天宏, 木之内勝士. 両側 MAPCA と低形成末梢肺動脈を伴う Fallot 四徴症, 肺動脈閉鎖に対する乳児期 4 段間手術. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2 月.
- 28) 清水昭吾, 黒澤博身, 森田紀代造, 鈴木和彦, 多々良彰, 長沼宏邦, 松村洋高, 井上天宏, 木之内勝士. TOF に対する PTFE 一弁付きパッチを用いた右室流出路

再建の中期遠隔成績. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2月.

- 29) 益子健男, 田中 圭, 金澤俊行. A 型急性大動脈解離術後遠隔期 AR に関する検討. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2月.
- 30) 田中 圭, 益子健男, 金澤俊行, 高齢 Stanford A 型解離性大動脈瘤に対する手術. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2月.
- 31) 橋本和弘, 小野口勝久¹⁾, 佐々木達海, 蜂谷 貴¹⁾, 高倉宏充, 花井 信, 竹内成之¹⁾ (1 埼玉県循環器呼吸器病センター). 冠動脈バイパス術における手術危険因子の解析と治療戦略. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2月.
- 32) 佐々木達海, 黒澤博身, 高倉宏充, 橋本和弘, 蜂谷 貴¹⁾, 小野口勝久¹⁾, 花井 信, 竹内成之¹⁾ (1 埼玉県循環器呼吸器病センター). 二弁置換術後の感染性大動脈基部仮性動脈瘤に対するホモグラフトを用いた手術. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2月.
- 33) 鴛海元博, 堀越茂樹, 水野朝敏, 斉藤文美恵. 遠位弓部大動脈瘤に対する補助循環の検討. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2月.
- 34) 水野朝敏, 堀越茂樹, 斉藤文美恵, 鴛海元博. 大動脈弁置換術後, 各種人工弁の中期遠隔成績. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2月.
- 35) 田口真吾, 堀越茂樹, 水野朝敏, 斉藤文美恵, 青木功雄, 黄義浩. 開心術における phosphodiesterase III 阻害薬の投与方法に関する臨床的検討. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2月.
- 36) 花井 信, 橋本和弘, 佐々木達海, 蜂谷 貴¹⁾, 小野口勝久¹⁾, 高倉宏充, 竹内成之¹⁾ (1 埼玉県循環器呼吸器病センター). 常温, 低体温体外循環における肝臓エネルギー代謝の検討. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2月.
- 37) 森田紀代造, 黒澤博身. Integrated Blood Cardioplegia 法の臨床的意義. 第 31 回日本心臓血管外科学術総会. 宇部, 2月.

IV. 著 書

- 1) 黒澤博身. 左心低形成症候群. 川島康生編. 心臓血管外科. 東京: 朝倉書店, 2000. p. 299-304.
- 2) 黒澤博身. 純型肺動脈閉鎖症. 川島康生編. 心臓血管外科. 東京: 朝倉書店, 2000. p. 304-9.
- 3) 黒澤博身. 三尖弁閉鎖症. 川島康生編. 心臓血管外科. 東京: 朝倉書店, 2000. p. 309-18.
- 4) 黒澤博身. 僧帽弁閉鎖症. 川島康生編. 心臓血管外科. 東京: 朝倉書店, 2000. p. 318-21.
- 5) 森田紀代造, 黒澤博身. チアノーゼを伴う小児の先天性心疾患. 篠山重威, 矢崎義雄編. 循環器疾患最新の治療 2000-2001. 東京: 南江堂. 2000. p. 211-6.

産 婦 人 科 学 講 座

- 教 授: 田中 忠夫 生殖免疫学, 出生前診断学
教 授: 落合 和徳 婦人科腫瘍学, 腫瘍内分泌学, 中・高年女性医学, 産婦人科手術
- 教 授: 安田 允 婦人科腫瘍学, 婦人科病理学
- 教 授: 落合 和彦 周産期の生理と病理, 婦人科細胞診, 更年期医学, スポーツ医学
- 助教授: 福島 和夫 周産期, 産科合併症, 妊娠時における代謝学
- 助教授: 佐々木 寛 婦人科腫瘍学, 細胞診断学, 内視鏡手術, 放射線生物学
- 助教授: 神谷 直樹 生殖内分泌 (骨代謝)
- 助教授: 木村 英三 婦人科腫瘍学, 腫瘍マーカー, 癌化学療法
- 講 師: 恩田 威一 産科における栄養と代謝, 出生前診断学, 周産期医学
- 講 師: 磯西 成治 婦人科腫瘍学
- 講 師: 新美 茂樹 婦人科腫瘍学
- 講 師: 渡辺 直生 妊娠時における代謝
- 講 師: 小林 重光 婦人科腫瘍学

研 究 概 要

I. 婦人科腫瘍学

1. cDNA アレイを用いた卵巣癌の発現プロファイルの検討

卵巣癌手術検体の正常組織, 癌組織を用い, 9,121 種類の遺伝子の cDNA マイクロアレイ解析を行い, 癌組織において 55 種の発現増強遺伝子, 48 種類の発現減弱遺伝子を検出した。さらに漿液性卵巣癌および粘液性卵巣癌において 116 種の遺伝子発現の変化を見いだした。また我々はシスプラチン感受性, 耐性細胞株および卵巣癌化学療法剤耐性患者, 感受性患者を選別し, 500 種類の遺伝子について cDNA マイクロアレイ解析を行い, 68 種の遺伝子発現の変化を新たに見いだした。個人に適した治療法の選択に寄与できる cDNA チップまたはフィルターを開発する予定である。

2. 卵巣癌の遺伝子変化の検討

細胞周期調節, アポトーシスに関与する RB, p16^{INK4a}, p53, p19^{ARF} について異常を検索し, RB 遺伝子は卵巣癌進展の早期に, p53 遺伝子は後期に関与していることが示唆された。また p53 遺伝子とホ

モロジューを示す癌抑制遺伝子 p51 の変化を検索し、卵巣癌の発生、進展と関連が薄いことが示唆された。

3. 肺癌において末消血中から癌に特異的に発現する遺伝子 *CK19* の mRNA 検出の報告に基づき、卵巣癌患者の末消血中から *CK19* の mRNA の検出を試み、卵巣癌患者 25 例中 21 例 (84%) と高率に検出されたが、同時に健常人 20 例中 12 例 (60%) にも検出されておりその特性は高くなかった。*CK19* の mRNA を新しい腫瘍マーカーとして臨床応用は、さらなる検討が必要と考えられた。

4. 卵巣腫瘍は術前に 100% 良悪性を診断できないため術中被膜破綻が問題であった。卵巣腫瘍内容を安全に吸引し、腫瘍容積を縮小できる「卵巣腫瘍内容漏出防止装置付穿刺針」が開発され、これにより巨大卵巣腫瘍でも小さな創部で手術ができ、かつ徐々に内容物を引くことで術中 shock が避けることができる。また、卵巣癌の早期診断や卵巣癌の診断・治療に応用可能である。

5. 卵巣癌に対するパクリタキセルの腹腔内投与及び静脈内投与時における pharmacokinetics の検討

腹腔内に残存病変のある卵巣癌患者に対するパクリタキセル (TAX) 化学療法において、腹腔内投与時の薬物動態を静脈内投与時と比較、検討を行った。海外の報告によると、TAX の腹腔内投与における DLT は腹痛骨髄抑制といわれ、TAX の maximum dose は 180 mg/m^2 とされている。今回、TAX 180 mg/m^2 にて行ったが、特に腹痛や骨髄抑制はコントロール可能であった。腹腔内投与群は、静脈内投与群と比較して、 C_{max} の低下、 $T_{1/2}$ の延長がみられた。

6. 上皮性卵巣癌に対するパクリタキセル・カルボプラチン併用療法の有用性に関する多施設共同 phase II study

上皮性卵巣癌に対するパクリタキセル 180 mg/m^2 、カルボプラチン AUC6 の併用化学療法の多施設共同臨床試験を事務局としてとりまとめ、2000 年 2 月に登録を終了し現在予後のフォローアップ中である。一方、現在 AUC5 とした phase II study を実施中である。

7. 今日では子宮筋腫を保存的に管理することが多くなり、その正確な治療前診断法の確立が望まれている。子宮筋腫層病変針生検は病理組織学的良悪性の診断ができ、適応を選べば安全かつ簡便な検査法として有用と思われる。現在、施行例はいずれも出血量 10 g 未満で、1 泊以内の入院で検査は完了している。その 20% は悪性腫瘍が疑われる症例であつ

たが、本検査により組織学的に子宮筋腫であることを確認し、また乳癌合併ホルモン療法中の 1 症例では転移の否定に有用であった。

8. 子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術の有効性と安全性の検討

子宮筋腫に対する動脈塞栓法 (UAE) は新しい治療法として注目されつつある。有症状の子宮筋腫患者に UAE を施行し、筋腫核縮小度および症状改善度からその有効性を、同時に副作用より安全性について検討した。子宮筋腫に対する UAE は、短期的には症状の改善と筋腫核の縮小が期待でき、術後の副作用も少なく短期間の入院ですむことから、手術療法に比較し侵襲の少ない治療法といえよう。しかし長期的効果は不明の点も多く、適応については今後の検討を要すると考えられた。

9. 卵巣癌、流産における KGF, KGFR の変化

ポジショナルクローニングで単離した KGF およびその受容体 KGFR の発現を卵巣癌症例、正常組織、流産絨毛、正常妊娠絨毛症例を用い PT-PCR、免疫組織学的検討した。卵巣癌組織、流産絨毛で KGF, KGFR とも高発現を示し、卵巣癌、流産の発生に KGF, KGFR が深く関与していることが示唆された。

10. 多目的酸素電極装置を用いた迅速抗がん剤感受性試験の基礎的研究と臨床応用

癌細胞培養液中溶存酸素消費量を電流量の変化に換算して計測可能な多目的酸素電極装置を利用し、各種抗がん剤を添加時の癌細胞による酸素消費量を測定する抗がん剤感受性試験を開発した。In vitro の結果はヌードマウスを用いた in vivo の実験で有用性が確認され、臨床応用に向け準備をすすめている。

II. 周産期母子医学

1. 近年、トリプトファン代謝酵素である Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) の T 細胞増殖抑制作用と妊娠維持機構との係わりが注目されているが、その産生細胞およびその免疫学的意義については未だ不明の点が多い。そこでマウス子宮局所における IDO 産生細胞の同定と、流産モデルマウスにおける胎仔攻撃因子の解析を試み、IDO の妊娠維持機構への関与を明らかにする。

2. 子宮内発育遅延 (IUGR) 胎盤におけるアポトーシスの検討および発現プロファイルの検討

IUGR 胎盤において p53, bcl-2, BAX, caspase 3, 8, cytokeratin fragment について免疫組織学的検討を行い、アポトーシスの関与を検討し、さらに

Discordant twin のそれぞれの胎盤から RNA を抽出し、555 遺伝子の cDNA マクロアレイを行い、癌抑制遺伝子、細胞周期調節遺伝子、アポトーシスに関与する 7 遺伝子がスクリーニングされ、症例を増やしこれらの遺伝子について検討している。

3. 産科手術における自己血クリオプレシピテート由来フィブリン接着剤の有用性

産科手術における血漿分画製剤である市販フィブリン接着剤は、パルポウィルス感染などのリスクを伴うため使用が躊躇される。自己血より抽出作製したクリオプレシピテートは、フィブリン接着剤の代用とすることができ、感染のリスクを回避できる。その有用性を市販製剤と、フィブリン含有量、接着強度について比較し、その結果市販製剤の代用として使用できる可能性が示された。

4. 近年妊娠直前から妊娠時における葉酸摂取量の不足が二分脊椎をはじめとする神経管欠損症の一因となることが報告されているが、本邦では妊婦の葉酸摂取量は把握されていない。妊娠初期に赤血球中葉酸値を測定し、妊娠直前の葉酸摂取量を推察した。また妊娠前・中・後期に血清葉酸値を測定し、その推移を検討することにより、妊娠中における葉酸摂取量の充足度を推察した。

III. 生殖内分泌学

1. 子宮腺筋症および卵巣チョコレート嚢胞におけるエストロンサルファターゼ (ES) の局在に関する研究

子宮内膜症や子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患であるが子宮腺筋症や卵巣チョコレート嚢胞壁の腺上皮に ES の局在性を明らかにした。

2. 精漿中のユビキチン化蛋白の同定

精漿中のユビキチン濃度と精子運動との関係を明らかにし更に精漿中のユビキチン化蛋白の一つがラクトフェリンであることを同定した。

3. 不妊症治療後初期流産症例の染色体分析

体外受精、顕微授精、自然妊娠における流産症例の絨毛染色体を分析しそれぞれの染色体異常率に差がないことを明らかにした。

「点検・評価」

研究概要にあるように、産婦人科学の 3 本柱である 1) 婦人化腫瘍学、2) 周産期母子医学、そして 3) 生殖内分泌学の分野で幅広く基礎的および臨床的研究が展開された。

教室の伝統である婦人科腫瘍学の分野においてはその活動は活発であり、cDNA アレイなどの新しい

分子生物学的手法を用いた卵巣癌あるいは子宮癌の発生と進展に係わるいくつかの遺伝子が同定され、その意義が検討された。特に、癌と妊娠との発育の類似性からアプローチする研究方向は興味深く、KGF の責任遺伝子としての関与が示唆された。また、抗癌化学療法に関しては、卵巣癌に対する Paclitaxel を用いたレジメの有用性が多くの施設とも共同して検討されており、臨床に還元されている。抗癌剤の新しい感受性試験・耐性機構についての研究は、近い将来の臨床応用を目指している。子宮筋腫に対する動脈塞栓療法、卵巣腫瘍の腹腔鏡診断・手術はすでに臨床の場で有用な診断・治療法として注目されている。

周産期母子医学の分野では、未だ完全には解明されていない妊娠維持機構について、IDO の免疫学的意義が検討され、注目されている。また、胎盤の発育とアポトーシスに関与する遺伝子解析が進められ、胎児発育との関連を明らかにせんとしている。葉酸と二分脊椎との関連も注目されている分野であり、まずは妊婦栄養学的面からの検討がなされた。また、市販のフィブリン接着剤からのウイルス感染を回避するために、自己血からの分離に成功し、すでに破水症例あるいは産科手術に応用している。

生殖内分泌学の分野では、不妊と強く関連する子宮腺筋症・内膜症の発生とエストロゲンの関与が明らかにされた。また、流産と染色体異常の関連性が検討された。

このように基礎的・臨床的研究が展開されているが、それらの目的は「患者さんのため」にあることが十分に認識されており、実際、その成果の一部は癌をはじめとする腫瘍症例・不妊症例・妊婦あるいは胎児の治療成績はもとより、QOL の改善にも寄与している。また、国内外における学会での発表が積極的に行われ、教室の方針がアピールされてきた。しかし、多忙な臨床という隘路もあるが、今後はより積極的な論文執筆への姿勢が必要であり、また、感染症・更年期などより幅広い分野への研究の展開を求めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Saito M, Okamoto A, Takakura S, Shinozaki H, Yasuhara T, Isonishi S, Ohtake Y, Ochiai K, Tanaka T. Allelic imbalance and mutations of the PTEN gene in ovarian cancers. *Int J Cancer* 2000; 85: 160-5.
- 2) Takakura S, Kohno T, Shimizu K, Ohwada S,

- Okamoto A, Yokota J. Somatic Mutations and genetic polymorphisms of the PPP1R3 gene in patients with several types of cancers. *Oncogene* 2000; 19: 836-40.
- 3) Sakamoto M, Toyozumi T, Kikuchi Y, Okamoto A, Nakayama H, Aoki D, Yamamoto K, Hata H, Sugishita T, Tenjin Y. Telomerase activity in gynecological tumors. *Oncology Rep* 2000; 7: 1003-9.
 - 4) Ono K, Tanaka T, Tsunoda T, Kitahara O, Kihara C, Okamoto A, Ochiai K, Takagi Y, Nakamura Y. Identification by cDNA microarray of genes involved in ovarian carcinogenesis. *Cancer Res* 2000; 60: 5007-11.
 - 5) Takano H, Okamoto A, Fukushima K, Ochiai K, Tanaka T. Low specificity of cytokeratin 19 mRNA expression in the peripheral blood cells from patients with ovarian tumors. *Oncology* 2000; 7: 1023-5.
 - 6) Tagashira M, Kitagawa T, Isonishi S, Okamoto A, Ochiai K, Ohtake Y. Mithramycin represses MDR1 gene expression in vitro, modulating multi-drug resistance. *Biol Pharm Bull* 2000; 23: 926-9.
 - 7) Tagashira M, Kitagawa T, Nozato N, Isonishi S, Okamoto A, Ochiai K, Ohtake Y. Two novel C-glycosides of aureolic acid repress transcription of the MDR1 gene. *Chm Pharm Bull* 2000; 48(4): 575-8.
 - 8) Takakura S, Kohno T, Manda R, Okamoto A, Tanaka T, Yokota J. Genetic alterations and expression of the protein phosphatase 1 genes in human cancers. *Int J Oncol* 2001; 18: 817-24.
 - 9) Shinozaki H, Okamoto A, Shimizu K, Saito M, Yokota J, Ochiai K. Absence of p51 alteration in human ovarian cancer. *Int J Oncol* 2001; 18: 549-52.
 - 10) Yamamoto K, Okamoto A, Isonishi S, Ochiai K, Ohtake Y. A novel gene, CRR9, which was up-regulated in CDDP-resistant ovarian tumor cell line, was associated with apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 1148-54.
 - 11) Mori K, Hasegawa M, Nishida M, Toma H, Fukuda M, Kubota T, Nagasue N, Yamana H, Hirakawa-YS Chung K, Ikeda T, Takasaki K, Oka M, Kameyama M, Toi M, Fujii H, Kitamura M, Murai M, Sasaki H, Ozono S, Makuuchi H, Shimada Y, Onishi Y, Aoyagi S, Mizutani K, Ogawa M, Nakao A, Kinoshita H, Tono T, Imamoto H, Nakashima Y, Manabe T. Expression levels of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in various human tumor tissues. *Int J Oncol* 2000; 17(1): 33-8.
 - 12) Shiotsuka S, Isonishi S. Differential sensitization by orobol in proliferating and quiescent human ovarian carcinoma cells. *Int J Oncol* 2001; 18: 337-42.
 - 13) Isonishi S, Saito M, Hirama M, Wachi T, Shiotsuka S, Okamoto A, Ochiai K, Tanaka T. Serum withdrawal confers sensitivity to taxanes by inducing mitochondrial changing and apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2000; 41: 301-2.
 - 14) Watanabe A, Wachi T, Omi H, Nishii H, Ochiai K, Tanaka T, Endo Y. Granulocyte colony stimulating factor producing small cell carcinoma of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 269-74.
 - 15) Yoshida Y, Kuwabara Y, Tanaka T, Onda T, Kudo R, Yamamoto H, Sato a, Yanagida K, Okai T, Sakai M, Takai Y, Umehara H, Hoshi K, Fukada Y, Aono T, Maeda K, Ogita S, Ishiko O, Murata Y, Kanzaki T, Myrick F, Grier RE. Dimeric inhibin A as a fourth marker for Down's syndrome maternal serum screening in native Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26: 171-4.
 - 16) Watanabe T, Harada N, Sasaki H. Quantitative analysis of mRNA expression of extrone sulfatase in endometrial carcinoma and benign endometrium. *Jikeikai Med J* 2000; 47(2): 121-7.
 - 17) 許山浩司, 廣嶋牧子, 江崎 敬, 大浦訓章, 小田原靖, 楠原浩二, 田中忠夫. 子宮内膜症合併妊娠に対する腹腔鏡下手術の治療効果. *産婦の実際* 2000; 49: 1893-6.
 - 18) 江崎 敬, 石塚康夫, 廣嶋牧子, 渡辺健志, 大浦訓章, 許山浩司, 多田聖郎, 佐々木寛, 田中忠夫. 子宮腓筋症におけるエストロンスルファターゼの発現の免疫組織学的検討. *エンドメトリオーグス研会誌* 2000; 20: 102-5.
 - 19) 高田 全, 江崎 敬, 舞床和洋, 廣嶋牧子, 大浦訓章, 許山浩司, 小田原靖, 落合和徳, 田中忠夫. 不妊治療痕初期流産例の染色体分析・排卵誘発あるいは自然妊娠後流産例との比較検討. *日受精着床会誌* 2001; 18: 147-50.
 - 20) 安田 允, 小林重光, 佐々木博, 田部 宏. 子宮肉腫のIAP療法の有用性について. *産婦の実際* 2001; 50: 507-11.

II. 総 説

- 1) 木村英三, 落合和徳. 卵巣癌の画像診断—卵巣癌に関する基本知識—. *Radiol Fronti* 2000 ; 3 : 222-3.
- 2) 落合和徳, 中野 真, 高野浩邦, 岡本愛光. 悪性疾患の予防, 早期発見, 卵巣癌. *産と婦* 2000 ; 67 : 486-94.
- 3) 高倉 聡, 岡本愛光, 田中忠夫. DNA マイクロアレイ (DNA チップ). *産婦の実際* 2001 ; 50 : 237-41.
- 4) 岡本愛光, 篠崎英雄, 落合和徳, 田中忠夫. P16INK4a と P19ARF (P14ARF). *細胞培養工学* 2001 ; 27 : 14-8.
- 5) 佐々木寛. 特集・子宮癌へのアプローチ “形態と分子細胞生物学より” エストロゲン産生関連酵素の異常発現と子宮内膜の癌化過程. *産婦の世界* 2000 ; 52(7) : 611-3.
- 6) 許山浩司, 田中忠夫. 妊娠が自己免疫疾患に及ぼす影響. *産婦の実際* 2000 ; 49 : 357-62.
- 7) 平間正規, 磯西成治, 落合和徳. 卵巣癌の維持化学療法. *Oncol Chemother* 2000 ; 16 : 297-301.
- 8) 落合和彦, 石塚康夫. 卵巣: 術中細胞診とステージング. *臨検* 2000 ; 44 : 1351-3.
- 9) 安田 允, 高梨裕子, 田部 宏. 上皮性卵巣癌におけるフォローアップについて. *産婦の実際* 2000 ; 49 : 1615-21.
- 10) 恩田威一, 杉浦健太郎, 田中忠夫. 出生前診断の適応と方法. *産婦治療* 2000 ; 80 : 23-7.

III. 学会発表

- 1) Okamoto A. Genetic alterations in ovarian cancer. NIH Special Lecture (invited). Bethesda, Sept.
- 2) Okamoto A, Takano H, Saito M, Isonishi SS, Ochiai K, Tanaka T. Low Specificity of cytokeratin 19mRNA expression in the peripheral blood cells from patients with ovarian tumors. XVI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. Washington D.C., Sept.
- 3) Shinozaki H, Okamoto A, Tanaka T, Ochiai K, Shimizu K, Saito M, Takakura S, Yokota J. Absence of p51 alteration in human ovarian carcinoma. XVI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. Washington D.C., Sept.
- 4) Endo H, Yamada K, Akiyama Y, Kitagawa M, Shinya M, Okamoto A, Tanaka T. Studies on the localization of apoptosis in placental villi of intrauterine growth restriction pregnancy without any maternal symptoms. 14th International Federation of Placenta Association. Rochester, Oct.
- 5) 岡本愛光. ポジショナルクロニングによる流産・

癌化に関する遺伝子の単離. 第5回日本産婦人科腫瘍マーカー・遺伝子診断学会学術集会(シンポジウム), 東京, 2月.

- 6) Motoyama H, Ezaki K, Hiroshima M, Maitoko K, Ochiai K, Tanaka T. The influence of the surgical procedure of endometriomas on the outcome of the subsequent IVF-ET attempt. 17th Asia-Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology. Singapore, July.
- 7) Maitoko K, Motoyama H, Hiroshima M, Ezaki K, Sasaki H, Tanaka T. Department of Obstetrics and Gynecology. 56th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine. San Diego, Oct.
- 8) Shiotsuka S, Ochiai K, Watanabe A, Nishii H, Kawashima M, Sugiura K, Suzuki K, Ishizuka Y, Matsumoto R, Tanaka T. Effectiveness and Safety of uterine artery embolization for uterine myoma. 17th Asian and Ocean congress of obstetrics and gynecology. Singapore, July.
- 9) 落合和彦. 中高年婦人の身体特性. 第12回女性スポーツ医学研究会(特別講演). 東京, 12月.
- 10) Isonishi S, Tanaka T. Subtype of platinum resistance in advanced ovarian cancer and its circumvention by irinotecan or paclitaxel. 6th German/Japanese Symposium. Munich,
- 11) Isonishi S, Saito M, Hiramata M, Wachi T, Shiotsuka S, Okamoto A, Ochiai K, Tanaka T. Serum withdrawal confers sensitivity to taxanes by inducing mitochondrial changing and apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells. 91th American Association for Cancer Research Annual meeting. San Francisco, Apr.
- 12) Isonishi S. Metastatic ovarian carcinoma from suspected cervical carcinoma. 11th Annual Review Course of Gynecologic Oncology and Pathology. Ohtsu, Oct.
- 13) Kimura E, Ochiai K, Yasuda M, Ochiai K, Fukushima K, Nagatsuka M, Saito K, Udagawa Y, Kikuchi Y, Furukawa T, Nishida M, Jobo T. Phase II study of paclitaxel(TAX) and carboplatin(CBDCA) in Japanese patients with epithelial ovarian cancer(EOC)(JKTB group study). 36th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. New Orleans, May.
- 14) 小林重光, 田中忠夫, 安田 允, 木村英三, 高梨裕子ほか. (シンポジウム) 卵巣癌に対する TAX と CBDCA の併用化学療法の臨床検討. 第38回日本癌治療学会. 仙台, 10月.

- 15) 木村英三, (ワークショップ)卵巣癌の画像診断, 卵巣がんに関する基本知識, 1st Annual Symposium of Japan Society for the Advancement of women's Imaging, 淡路島, 6月.
- 16) Suzuki N, Takada A, Wachi T, Suzuki K, Yanagida S, Yamada K, Kobayashi S, Kimura E, Yasuda M, Tanaka T, Ishikawa H. Establishment and characterization of a human uterine leiomyosarcoma cell line (JHULS-1), focusing on the influences of hormones, growth factors, 17 B-estradiol receptors and progesterone receptors. 18th Annual Meeting of the Human Cell Society. Kyoto, Aug.
- 17) Oura K, Maitoko K, Kimura E, Ochiai K, Tanaka T. Premature rupture of the membranes (PROM) at less than 28 weeks of gestation- efficacy of fibrine sealing and double shiroker's procedure-. XVIth Congress of Federation of International Obstetrics and Gynecology. Washington DC, Sept.
- 18) Kimura E, Kobayashi S, Oura K, Yasuda M, Ochiai K, Tanaka T. Clinical evaluation of comuter aided multivariate pattern analysis system (CAMPASOV II) for discriminating malignant from benign ovarian masses(BOM). XVIth Congress of Federation of International Obstetrics and Gynecology (FIGO). Washington DC, Sept.
- 19) 小林重光, (シンポジウム) 術後補助化学療法の功罪, 第38回日本癌治療学会, 仙台, 10月.
- 20) 田中忠夫, 成育医療におけるスクリーニング検査の意義-母体血清マーカーテスト-, 第41回日本母性衛生学会, 岐阜, 9月.
- 5) 田中忠夫, 小澤真帆, 生殖・内分泌検査診断法 免疫機能検査法, 高山雅臣担当編集, 新女性医学大系 5: 産婦人科検査診断法, 東京: 中山書店, 2000. p. 226-35.

V. その他

- 1) 橋本朋子, 江崎 敬, 山田恭輔, 磯西成治, 佐々木寛, 落合和徳, 田中忠夫, 卵巣癌膣転移 6 症例の検討, 産婦の実際 2000; 49: 2063-7.
- 2) 落合和彦訳, 妊娠前ならびに妊娠早期, ジェームス・クラブ著, 目崎登監訳, 妊娠中の運動ハンドブック, 東京: 大修館書店, 2000. p.178-212
- 3) 田部 宏, 種元智洋, 磯西成治, 田中忠夫, 肺転移より判明した子宮悪性腫瘍の1例, 子宮筋層病変生検研究会誌 2001; 1: 8-9.
- 4) 尾見裕子, 塩塚重正, 舞床和洋, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 田中忠夫, 機能性間質を伴った境界悪性卵巣明細胞腺繊維腫の一例, 日婦腫瘍会誌 2000; 18: 108-10.
- 5) 和知敏樹, 上田 和, 林 博, 尾見裕子, 塩塚重正, 舞床和洋, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 有広忠雅, 田中忠夫, MPA 療法が奏効し, 生児を得た後に再発を認めた子宮体癌の一例, 日産婦誌 2000; 52: 1703-6.

IV. 著 書

- 1) 佐々木寛, 楊浜(中国医科大学婦産科), 婦人科疾患“卵巣出血・卵巣腫瘍の茎捻転の低侵襲的診断法と治療法”, 林 成之, 平澤博之, 笠貫 宏, 島田康弘, 今井孝祐編, 救急・集中治療における低侵襲的診断法・治療法, 東京: 総合医学社, 2001. p.190-5.
- 2) 佐々木寛, 婦人科悪性腫瘍と腹腔鏡下手術, 塚本直樹担当編集, 新女性医学大系 43: 婦人科腫瘍の手術療法, 東京: 中山書店, 2001. p.375-91.
- 3) 落合和彦, 女性のメディカルチェック, 井上 一, 武藤芳照, 福田 潤編著, 運動療法ガイド: 正しい運動処方を探して, 改訂第3版, 東京: 日本医事新報社, 2000. p.104-11.
- 4) 安田 允, 子宮肉腫, 塚本直樹担当編集, 新女性大系 43: 婦人科腫瘍の手術療法, 東京: 中山書店, 2001. p.221-33.

泌尿器科学講座

教授：大石 幸彦	泌尿器画像診断，尿路腫瘍
教授：小野寺昭一	尿路感染，前立腺癌
助教授：大西 哲郎	腎細胞癌，腫瘍免疫
助教授：池本 庸	男性科学，前立腺癌
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，老人泌尿器科学
講師：清田 浩	尿路感染，膀胱癌
講師：和田 鉄郎	尿路性器腫瘍，癌化学療法
講師：後藤 博一	尿路感染，尿路結石
講師：古田 希	副腎腫瘍，尿路結石
講師：鈴木 康之	神経因性膀胱，尿失禁
講師：浅野 晃司	尿路上皮腫瘍，分子腫瘍学
講師：長谷川倫男	泌尿器画像診断，腎腫瘍

研究概要

I. 画像研究班

1 マルチスライス CT (MSCT)

1) 腎癌：MSCT は腎動静脈の描出能にすぐれ，血管造影の必要性は無くなり腎部分切除術の術前プランニングにも有用性が判明した。

2) 腎盂尿管移行部狭窄：造影 MSCT のみで狭窄部と異常血管の関係を描出可能か否かを検討中である。

2) 超音波検査超音波パワードブラ法による膀胱癌悪性度診断の検討：膀胱癌の栄養血管の抵抗性を解析し病理組織診断と比較検討し血管抵抗が大きいほど悪性度が高いと判明した。

3) オープン MRI：MR 透視下に前立腺針生検や腎腫瘍に対するクライオサージャリーの有用性を検討中である。

4) その他：高次元医用画像工学研究所と共同で，腹腔鏡下手術におけるナビゲーションシステムを開発中である。

II. 腫瘍研究班

1 基礎的研究

1) 膀胱癌手術検体における cyclin A, cyclin B1, cyclin D1, Ki-67 の発現を免疫組織化学的手法で検討し，cyclin A および Ki-67 が予後と最も相関することが判明した。

2) 膀胱癌における遺伝性疾患 thanatophoric dysplasia (TD) の原因遺伝子 FGFR3 の変異を PCR-RFLP, PCR-SSCP 法で解析し，FGFR3 遺伝子変異が膀胱癌の進展を抑制する可能性が示唆され

た。

3) CD40 リガンド EX-VIVO 遺伝子導入による膀胱癌に対する抗腫瘍効果について検討し，この免疫遺伝子療法で，再発予防の可能性が示唆された。

4) 精巣腫瘍培養細胞株における hst-1 (FGF4) 遺伝子と receptor の発現を RT-PCR 法で検討中である。

2 臨床的研究

表在性膀胱癌の術後再発予防として行われる BCG および THP 注入療法における適正注入回数決定のための prospective study が進行中である。

III. 腎臓班

1 基礎的検討

1) 腎細胞癌患者末梢血 CD4 陽性細胞の cytokine 産生能と臨床病態の関連を解析し，low stage における腎摘除術は IL-4 産生能の低下を導き，液性免疫優位から細胞性免疫優位への誘導が示唆された。

2) 血管新生抑制，TNF- α 抑制効果を有するサリドマイドについて，腎細胞癌に対する抗腫瘍効果，免疫学的効果を検討中である。

2 臨床的検討

1) 腎細胞癌における転移出現後長期生存例の臨床的特徴を報告した。

2) 嚢胞随伴性腎細胞癌の臨床病理的特徴と予後に関する解析を行った。

3) 転移を有する腎細胞癌に対し，骨髄非破壊性末梢血幹細胞移植療法について，その有効性を検討中である。

IV. 感染班・STD 研究班

1 基礎的検討

淋菌の薬剤耐性について検討を行ってきた。淋菌の外膜蛋白である Efflux pump が，キノロン剤・セフェム系薬剤耐性淋菌の耐性メカニズムに関与していることが示唆された。

2 臨床的検討

関連病院を含めた「東京泌尿器科 STD 研究会」を組織し，首都圏における淋菌性尿道炎の動向について調査を継続している。各種抗菌薬の淋菌に対する感受性検討では，ニューキノロン薬だけでなくセフェム系薬剤でも耐性化の傾向が認められた。

V. 排尿障害・ED 研究班

1 画期的な失禁治療効果で注目された TVT 手術を取り入れ本邦における有用性を膀胱癌症例も含め

て検討を開始した。また、塩酸プロピペリンの臨床的有用性の検証を行った（泌尿器外科 64: 1413-22, 2000）。

2 高齢者の夜間多尿に対するカルシウム拮抗剤の有用性が判明（日本老年医学会雑誌 37: 83-6, 2000）し実証の検討へ入った。

3 各種排尿障害において尿路感染症を惹起する残尿量が 150 ml 以上であることを証明した（臨床泌尿器科 54: 455-7, 2000）。

4 クエン酸シルディナフィルの脊髄損傷患者における臨床効果の検討を行い報告した。

VI. 内分泌副腎腫瘍研究班

1 基礎的検討

1) 家族性褐色細胞腫に関する検討

MEN type 2 の亜系と考えられた家族性褐色細胞腫の遺伝的背景を明らかにするため、RET, VHL, NF1 らの遺伝子変異の可能性について検討している。

2) 培養ヒト褐色細胞腫を用いた形態学的検討

ヒト褐色細胞腫の培養細胞にヒト神経成長因子を添加すると神経突起の伸張が起こり、デキサメサゾン同時添加により伸張が抑制された。このことから副腎髄質細胞は副腎皮質ステロイドホルモンにより形態学的に制御されている可能性があることを報告した。

2 臨床的検討

1) 褐色細胞腫の画像診断に関する検討

本症の質的診断は MRI と MIBG シンチグラフィが有用で、存在診断では MDCT が腫瘍血管を含めた周囲臓器の解剖学的位置関係の把握に有用であることを報告した。

VII. Endourology & ESWL 研究班

1 後腹膜腔鏡下尿管切石術：非侵襲的治療で除去できず開腹尿管切石術がおこなわれてきた嵌屯尿管結石に対し、より非侵襲的な後腹膜腔鏡下尿管切石術を試みた（International Journal of Urology 8: 391-397, 2001）。

2 Peyronie 病に対する体外衝撃波治療：陰茎海綿体に特異性線維化により勃起時に陰茎の屈曲と疼痛をきたす Peyronie 病に対し、EDAP LT-02 をもちいた体外衝撃波治療を試みた（International Journal of Urology 投稿中）。

3 前立腺肥大症に対する非侵襲的治療：Targis System による高温治療あるいはレーザー治療の長期的な治療成績の検討と、治療直後に発生する一

過性の尿閉を回避のための体内分解性尿道ステントの開発をおこなっている。

「点検・評価」

教室では、2000 年度より研究班の改編が行われ新しい環境で研究が進行している。画像研究班はその特性を生かし、放射線科・高次元医用画像工学研究所などと共同研究を行い術前診断の精度を上げ低侵襲手術をより現実的とする取り組みを行っている。これらの取り組みは Endourology & ESWL 研究班にもみられ、将来の医療に大きく貢献するものと考えられる。近年盛んになった遺伝子レベルでの解析は腫瘍班のみならず内分泌副腎腫瘍研究班、腎臓班でもすすみ、成果が確実にあがり学会発表から publication の段階まで到達しつつあることは大きな成果といえる。また、多忙を極める日常診療のなかで意義ある臨床研究のテーマを見出し、それがいずれの班でも進行しつつあることは好ましいことであり、そのいくつか publish されたことは喜ばしい。現在、社会的な問題にまで発展している耐性淋菌の解明とその社会的動向の調査も興味深い。また、夜間多尿とカルシウム拮抗剤や残尿量と尿路感染の関係などの未解決の問題に evidence を示した意義は大きいと考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Onishi T, Oishi Y, Goto H, Suzuki H, Asano K. Mefachronous solitary metastasis of renal cell carcinoma to the contralateral adrenal gland after nephrectomy. Int J Clin Oncol 2000; 5: 36-40.
- 2) Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Iwamuro S, Tashiro K. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonist for prostate cancer. BJU Int 2000; 86: 449-52.
- 3) Kimura T, Kiyota H, Asano K, Madarame J, Yoshino Y, Miki K, Abe K, Hasegawa T, Oishi Y. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis with inferior vena cava extension. Int J Urol 2000; 7: 316-9.
- 4) Yanada S. An Image cytometric study of DNA Ploidy in Testicular Germ Cell Tumors. Jikeikai Med J 2000; 47(1): 65-74.
- 5) 河田幸道（犬山中央病院）、出口 隆（岐阜大）、塚本泰司（札幌医大）、広瀬崇興（北海道社会保険中央病院）、河邊香月（焼津市立病院）、岸 洋一（国立国際医療センター）、大石幸彦、河村信夫（東海大）、名出頼男

- (藤田保健衛生大), 守殿貞夫 (神戸大), 松井 隆 (高砂市民病院), 大森弘之 (岡山労災病院), 公文裕巳 (岡山大), 香川 征 (徳島大), 執印太郎 (高知医大), 熊澤浄一 (国立病院九州医療センター), 松本哲朗 (産業医大), 大井好忠 (鹿児島大), 渡邊邦反¹⁾ 加藤直樹¹⁾ (岐阜大), 中島光好 (浜松 CPT 研究所). 複雑性尿路感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の比較検討. 日化療会誌 2000; 48: 218-32.
- 6) 熊澤浄一 (九州大), 松本哲朗 (産業医大), 塚本泰司¹⁾, 広瀬崇興¹⁾ (札幌医大), 大石幸彦, 河邊香月 (東大), 押 正也 (都立府中病院), 河村信夫 (東海大), 鈴木恵三 (平塚市民病院), 並木幹夫 (金沢大), 田近栄司 (富山県立中央病院), 酒井 晃 (富山赤十字病院), 神田静人 (富山市民病院), 河田幸道²⁾, 坂 義人²⁾ (岐阜大), 名出頼男 (藤田保健衛生大), 守殿貞夫³⁾, 荒川創一³⁾ (神戸大), 大森弘之⁴⁾, 公文裕巳⁴⁾ (岡山大), 碓井 亜 (広島大), 香川 征 (徳島大), 野田進士 (久留米大), 大井好忠⁵⁾, 後藤俊弘⁵⁾ (鹿児島大), 永山在明 (福岡大), 小川暢也 (愛媛大). 複雑性尿路感染症に対する Pazufloxasilate (T-3762) と mesilate (T-3762) と Ceftazidime (CAZ) の比較試験. 西日泌 2000; 62: 472-500.
- 7) 高坂 哲. 間欠的バルンカテーテル留置法について. 看護誌 2000; 64: 65-7.
- 8) 高坂 哲, 大石幸彦, 鈴木康之. 女性尿失禁に対する塩酸プロピペリンの臨床効果. 泌外 2000; 13: 1413-22.
- 9) 田代和也, 築田周一, 滝沢明利, 古田 昭, 岩室紳也, 鈴木正泰, 菅谷真吾, 波多野孝史, 大石幸彦. ステージ I 精巣腫瘍に対する精巣摘除術単独の長期治療成績. 臨泌 2000; 54: 29-32.
- 10) Onishi T, Oishi Y, Yamazaki H, Furuta N, Asano K. Analysis of features of recurrence after radical nephrectomy in patients with NoMo renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol 2000; 5: 297-302.
- 11) 池本 庸, 大石幸彦, 山崎春城, 和田鉄郎, 相澤良夫. 前立腺癌患者に対するフルタミド投与前後の肝機能の検討. 日泌会誌 2000; 91: 556-61.
- 12) 池本 庸, 清田 浩, 阿部和弘, 長谷川太郎, 大石幸彦, 相澤良夫. ビカルタミドにより惹起された重症肝障害. 臨泌 2000; 54: 489-91.
- 13) 鈴木康之, 大石幸彦, 相川 健 (星総合病院). KUB で鑑別困難な尿管結石と腹部リンパ節石灰化像. 臨泌 2000; 54(3): 255-7.
- 14) 遠藤勝久, 斑目 旬, 小野寺昭一, 大石幸彦, 木村高弘, 後藤博一, 鈴木博雄, 中村憲司 (大井町医院), 高橋知宏 (高橋クリニック), 黒田 俊 (黒田病院). 首都圏における淋菌性尿道炎の最近の動向. 日性感染症会誌 2000; 11: 126-31.
- 15) 鈴木英訓, 大西哲郎, 池本 庸, 大石幸彦, 鈴木康之, 山崎春城. 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸テラゾシンの有用性の検討—1日1回投与と1日2回投与の多施設共同比較試験—. 泌紀 2000; 47: 77-81.
- 16) 浅野晃司. TUR-P におけるクリニカルパスの試み. 泌外 2000; 13: 859-64.
- 17) 波多野孝史, 五十嵐 宏, 仲田浄治郎, 大石幸彦, 築田周一, 古田 昭, 滝沢明利, 岩室紳也, 田代和也. LHRH agonist が長期投与された前立腺癌症例における骨折の臨床的検討. 日泌会誌 2000; 91: 542-6.
- 18) 築田周一, 田代和也, 鈴木正泰, 岩室紳也, 石田 昭, 滝沢明利, 大石幸彦. 泌尿器系癌に於ける血中 C-erb-2 発生蛋白に関する検討. 厚木病院医誌 2000; 20(1): 22-5.
- 19) 吉野恭正, 大石幸彦, 小野寺昭一, 大西哲郎, 波多野孝史, 鈴木康之, 鈴木博雄, 高坂 哲, 絹川直子 (九州大医療情報部). 排尿障害患者の残尿量と尿路感染の関連. 臨泌 2000; 54: 455-7.
- 20) 加藤伸樹, 戸崎光宏, 長谷川倫男, 大石幸彦, 福田国彦. 腎腫瘍における Mult detector-row CT の使用経験. デジタルメディシン 2000; 5(7): 97-8.
- 21) 加藤伸樹, 長谷川倫男, 大石幸彦, 戸崎光宏, 福田国彦. 腎部分切除における Multi detector-row CT の有用性. 日画像医誌 2000; 19(5): 268-75.
- 22) 古田 昭, 築田周一, 滝沢明利, 岩室紳也, 鈴木正泰, 田代和也, 波多野孝史, 大石幸彦. 前立腺癌内分泌療法による続発性骨粗鬆症に関する臨床的検討. 日泌会誌 2000; 91: 573-8.
- 23) 古田 昭, 鈴木正泰, 滝沢明利, 田代和也, 大石幸彦. 高齢者の夜間多尿に対するカルシウム拮抗薬の作用に関する検討. 日老医会誌 2000; 37: 739-43.
- 24) 木村高弘, 池本 庸, 大石幸彦. 当院における前立腺臨床像の変遷 受診契機と初診時臨床病期の関連性. 泌紀 2000; 46: 83-6.
- 25) 湯本隆文, 池本 庸, 大石幸彦, 小野寺昭一, 田代和也, 阿部和弘, 長谷川太郎, 山田裕紀, 下村達也. 若年者 (30歳未満) に認められた膀胱腫瘍 12 例の臨床的検討. 臨泌 2000; 54: 1021-4.

II. 総 説

- 1) 池本 庸, 大石幸彦. 前立腺疾患と食事, 栄養 (特集) 男の泌尿器—前立腺の病気. 毎日ライフ 2000; 10月号: 24-6.
- 2) 池本 庸. 前立腺肥大症の治療 up-to-date ①. MEDICAMENT NEWS 2000; 1648: 11.
- 3) 清田 浩, 小野寺昭一. 尿路感染症. 治療 2000; 82: 835-9.
- 4) 清田 浩, 小野寺昭一. 細菌の薬剤耐性—大腸菌. 治

療学 2000 ; 34 : 293-5.

- 5) 清田 浩, 斑目 旬, 木村高弘, 小野寺昭一, 大石幸彦. 耳鼻科領域と性感染症. 耳鼻展望 2000 ; 43 : 147-53.
- 6) 遠藤勝久, 小野寺昭一. STD の動向. 感染と抗菌薬 2000 ; 3 : 278-80.

III. 学会発表

- 1) 加藤伸樹, 長谷川倫男, 浅野晃司, 清田 浩, 池本庸, 小野寺昭一, 大石幸彦, 戸崎光宏, 福田国彦. 腎腫瘍性病変に対する Multi-detector row CT の有用性. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.
- 2) 木戸 晃, 御厨裕治, 尾山博則(東京医大泌尿器科). TUR-P 136 例の検討. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.
- 3) 高坂 哲. 脊髄障害者におけるクエン酸シルデナフィルの使用経験. 第 88 回日本泌尿器科総会. 札幌, 6 月.
- 4) 高坂 哲. Evaluation of stress coping in ED patients. 第 6 回アジア性科学学会. 神戸, 8 月.
- 5) 田代和也, 滝沢明利, 古田 昭, 築田周一, 岩室紳也, 鈴木正泰. 表在性膀胱癌の TUR の治療成績. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.
- 6) 大西哲郎, 大石幸彦, 山崎春城, 仲田浄治郎, NoMo 腎細胞癌の腎摘後再発様式を基にした経過観察 Protocol. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.
- 7) 池本 庸, 大石幸彦, 岸本幸一, 鈴木英訓, 築田周一, 加藤伸樹, 田代和也. 膀胱腔瘻閉鎖術の臨床的検討. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.
- 8) Kiyota H, Miki K. Retroperitoneoscopic Ureterolithotomy for impacted ureteral stones. 46th International College of Surgeons. 盛岡, Nov.
- 9) 和田鉄郎, 上田正山, 林 典宏, 阿部和弘, 大石幸彦. 再燃性前立腺癌に対する CBDCA と UFT による科学療法の検討. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.
- 10) 鈴木正泰, 古田 昭, 滝沢明利, 築田周一, 岩室紳也, 田代和也. 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン接種後精巣炎の 1 例. 第 65 回日本泌尿毒科学会東部総会. 山形, 9 月.
- 11) 御厨裕治, 尾山博則(東京医大泌尿器科), 木戸 晃. 右腎癌に左腎平滑筋腫を認めた 1 例. 第 65 回日本泌尿器科学会東部総会. 山形, 9 月.
- 12) Suzuki Y, Oishi Y, Yamazaki H, Hasegawa N, Aikawa K¹⁾, Wada T, Onishi T, Miki K, Yoshino Y, Takasaka S, Akazawa K²⁾ (1)星総合病院泌尿器科 (2)新潟大医療情報部). How to avoid bone loss in patients with prostatic carcinoma receiving long-term LHRH-analogue. 95TH AUA ANNUAL

MEETING. Atlanta, May.

- 13) 波多野孝史, 小出晴久, 木村高弘, 加藤伸樹, 五十嵐 宏, 仲田浄治郎, 大石幸彦. 尿路上皮腫瘍における末梢血サイトケラチン 20mRNA 測定の有用性. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.
- 14) 波多野孝史, 小出晴久, 塩野 裕, 三木健太, 五十嵐 宏, 岸本幸一, 池本 庸, 大石幸彦. 正常対側腎を有する腎腫瘍に対する腎部分切除術の検討. 第 65 回日本泌尿器科学会東部総会. 山形, 9 月.
- 15) Yoshino Y, Takasaka S. Study on erectile dysfunction in middle-highaged patient. The 6th Asian Congress of Sexology. 神戸, Aug.
- 16) 吉野恭正, 高坂 哲, 鈴木康之, 大西哲郎, 近藤直弥, 大石幸彦. 膣前壁下垂に膀胱頸部支持装置(イントロール®)を用いた臨床的検討. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.
- 17) Miki K, Kiyota H, Oishi Y. Can magnetic resonance image make prostatic biopsy UNNE cessary in men with the low grade elevation of prostate specific antigen and negative digital rectal examination?. VIIth International Meeting of the European Society of Residents in Urology. Brussels, Apr.
- 18) 古田 昭, 築田周一, 滝沢明利, 岩室紳也, 鈴木正泰, 田代和也, 長谷川倫男, 大石幸彦. PSA 軽度上昇症例における MRI を用いた PSAD, PSATZ の臨床的検討. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.
- 19) 阿部和弘, 浅野晃司, 小野寺昭一, 大石幸彦, 河上牧夫, 山川光徳¹⁾, 笠原 武²⁾ (1)山形大病理第一, 2)東京女子医大第二病理). 膀胱癌における Biomarker の検討 Cell cycle protein を中心に. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.
- 20) 木村高弘, 鈴木英明, 大橋十也, 浅野晃司, 清田 浩, 衛藤義勝, 大石幸彦. 尿路上皮腫瘍における FGFR3 遺伝子変異の臨床病理学的意義. 第 117 回成医学会. 東京, 10 月.
- 21) 下村達也, 池本 庸. 腎盂・尿管腫瘍の臨床的検討. 第 88 回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6 月.

IV. 著 書

- 1) 大石幸彦, 宮本幸夫. 超音波診断学. 吉田 修編. ベッドサイド泌尿器科学一診断・治療編一. 改訂 3 版. 東京 ; 南江堂, 2000. p. 160-72.
- 2) 大石幸彦. X 線検査, 磁気共鳴画像診断法(MRI). 西沢 理, 松田公志編. NEW 泌尿器科学. 東京 ; 南江堂, 2000. p. 58-73.
- 3) 小野寺昭一. II. 各論, STD. 副作用予防と菌耐性化防止のための抗菌薬使用ガイドライン [日本感染症学会, 日本化学療法学会]平成 11 年度厚生科学研究報告

書 2000. p. 90-5.

- 4) 小野寺昭一. 尿路・性器感染症. 砂川慶介, 柴 孝也編. 新・抗菌薬の使い方—選択理論とその実際—. 東京: 三共, 2000. p. 129-42.
- 5) 高坂 哲. 性機能障害. 石神重信編. 最新リハビリテーション医学. 東京: 医歯薬出版, 2000. p. 164-71.
- 6) 大石幸彦. 腎疾患・泌尿生殖疾患. 鳥海 純, 田中照二編. 病態と治療. 東京: 杏林書院, 2000. p. 109-13.
- 7) 小野寺昭一, 遠藤勝久. 泌尿器科領域のSTD (現状・検査・診断). (財)性の健康医学編. 性感染症/HIV感染. 東京: メジカルビュー社, 2000. p. 88-95.

V. その他

- 1) 大石幸彦, 長谷川倫男, 福田国彦, 原田潤太, 三木健太. 尿路画像診断における最新技術. メディカルトリビューン 2000; 1-28.
- 2) 長谷川太郎, 池本 庸, 小野寺昭一, 大石幸彦, 宮本幸夫, 福田国彦, 多田信平. 対側萎縮腎を伴う同側同時性腎盂癌・腎癌の一例. 泌尿器画像診断研究会誌 2000; 10-12: XII7-9.
- 3) 前田重孝, 伊藤博之, 長谷川太郎, 阿部和弘, 加藤伸樹, 池本 庸, 小野寺昭一, 大石幸彦. 腎カルチノイド腫瘍の1例. 泌紀 2000: 46; 715-7.
- 4) 滝沢明利, 古田 昭, 築田周一, 岩室紳也(厚木病院), 鈴木正泰, 田代和也. 乳頭状腎細胞癌に合併した気腫性腎盂腎炎の1例. 泌紀 2000: 12; 899-901.
- 5) Ikemoto I. Screening of Urogenital Malignancies by Transabdominal Ultrasonography in Human Dry Dock. 8th Annual Conference of Bihai Urological Society and Uroudate. Ranchi, Oct.
- 6) 古田 希. 褐色細胞腫の画像診断. 第 65 回日本泌尿器科学会東部総会. 山形, 9月.

眼 科 学 講 座

- | | |
|------------|--------------------|
| 教授: 北原 健二 | 神経眼科, 視野, 色覚 |
| 助教授: 谷内 修 | 硝子体, 網膜剝離, 眼病理 |
| 助教授: 河合 一重 | 神経眼科, 眼球運動, 視覚誘発電位 |
| 助教授: 常岡 寛 | 白内障, 緑内障, 眼病理 |
| 助教授: 鎌田 芳夫 | 神経眼科, 生化学 |
| 講師: 敷島 敬悟 | 神経眼科, 眼病理, 眼腫瘍 |
| 講師: 郡司 久人 | 網膜剝離, 緑内障, 分子生物学 |
| 講師: 佐野 雄太 | 角膜・屈折矯正手術, 移植, 眼病理 |
| 講師: 大野 卓治 | 小児眼科 |
| 講師: 西尾 晃佳 | 色覚, 心理物理, 涙道疾患 |
| 講師: 高橋現一郎 | 緑内障, 視野 |

研 究 概 要

I. 視覚生理部門

1. 先天色覚異常者における従来の電球式とLEDの道路交通信号灯の見え方について, 色覚正常者5名, 第1色覚異常者5名, 第2色覚異常者13名の計23名を対象とし検討を行い, PD-15の結果と比較した。色覚正常者では2種の信号灯とも誤答は0%であった。色覚異常者では, 信号灯の種類ではLED式に, また, PD-15の結果ではfail群で誤答率の高い傾向が見られた。

2. 先天色覚異常を含む色覚の個人差に関する基礎的研究を踏まえ, 全ての人に分かりやすい色表示について検討するために, 点眼薬キャップの表示色の調査, 解析を行った。点眼薬92種類について, 表示色を測色計により測色し, その色度を求めた。結果を色度図上にプロットし, 第1および第2先天色覚異常における混同色について検討した。その結果, 調剤薬局処方点眼薬のなかには, 先天色覚異常者にとって判別困難な表示色の組合せが存在することが明らかになった。

3. 有水晶体眼及び眼内レンズ挿入眼に対しblue-on-yellow perimetryを施行し, 青錐体系反応の加齢変化を検討した。その結果, 水晶体の黄色化のみならず網膜以降の神経学的要因も青錐体系反応の加齢変化に関与していることが確認された。

4. 他覚的視野測定の一手法として, functional MRI (fMRI) により後頭葉視覚皮質におけるretinotopyの検討を行った。その結果, 有意な賦活域が, 刺激視標位置に対応するretinotopyを反映す

るかたちで、後頭葉視覚領に観察された。

II. 電気生理部門

1. ラットを用いて、超高輝度の刺激と背景を用いた ERG より錐体系 TVI 特性を得た。さらに、APB を硝子体内に注射して錐体系 ERG の PIII 成分を分離し、その TVI 特性を得た。杆体系の視覚の Weber 比構成には網膜外層の視細胞と内層の細胞の双方が関与する。しかし、錐体系では視細胞由来である PIII 成分の TVI 特性が 1 に近い Weber 比を持つことから、ラット錐体系では網膜内層の修飾を受けることなく、視細胞自体で視覚の Weber 比はすでに構成されていることが推察された。

2. Enhanced S-Cone Syndrome における視覚特性を、心理物理学的検査と電気生理学的検査を用いて探索し、杆体機能低下の検査結果を得た。LED を用いた青錐体系 ERG 反応は正常範囲の例と記録不能の例があった。

3. ゴールドマン視野を暗順応状態、無背景で測定し、暗所視視野を得、各種網膜変性症例で杆体機能評価の試みを行った。結果は杆体系 ERG の振幅に良く相関した。初期網膜色素変性では ERG と暗所視視野のみに異常がみられることがあった。通常背景視野検査では、錐体系機能が正常の場合は杆体系機能の評価が正確に行われない可能性が示唆された。

III. 眼球運動部門

1. Faden 手術において、斜視で AC/A 比が高く、斜視角に変動がみられる場合に、本術式は術後早期から安定した眼位がもたらされることを報告した。

2. 視運動性眼振を負荷した大脳皮質活動を、機能的磁気共鳴画像法を用いて検討した。左右の視運動覚中枢 V5 野を含む後頭葉視覚領の賦活、頭頂眼野、前頭眼野、小脳の賦活が観察され、損傷脳、サルによる基礎研究での同眼球運動の賦活域に一致した。

3. 左右眼分離下に立体視視標、複視視標を提示し機能的磁気共鳴画像法を用いて検討したところ両条件共通に上頭頂小葉の賦活が観察された。これより同領域は左右眼の視覚情報の統合に関与することが示唆された。

IV. 白内障部門

1. 切開幅が約 1.5 mm の極小切開創白内障手術を安全に施行するための研究を行った。1.5 mm 以下

の創口から挿入することが可能なアクリルソフトレンズを開発し、現在実用化に向けて検討を行っている。また、1.5 mm 以下の切開創から水晶体を摘出する方法については、幅 19 ゲージ (約 1.4 mm) の極小切開創からスリーブを装着せずに超音波チップを挿入し、灌流と乳化吸引を別のポートから行う二手法による超音波白内障手術の安全性を検討した。その結果、超音波チップの外径より 1 ゲージ広い創口から二手法で乳化吸引術を行えば、安全に白内障手術が行えることを確認した。

2. 新しい素材を用いた眼内レンズである Hydroview に関する臨床成績を検討した。レンズ素材が親水性であり、水晶体上皮細胞の挙動が従来の眼内レンズとは異なっているため、上皮細胞の眼内レンズ前面への伸展や後発白内障の発生など、術後経過について慎重に観察する必要性を報告した。

V. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 悪性黒色腫の動物実験モデル (Greene melanoma) に対して、高出力半導体レーザーを眼内照射し、腫瘍治療の効果と臨床応用の可能性を昨年度に引き続き検討した。本年度は、より確実な蒸散効果を得るため、インドシアニングリーン脈絡膜下注入をレーザー照射直前に併用した。これによって、腫瘍に対して効果的にレーザーのエネルギーを集中できると共に、深部に位置する強膜には障害が及ばず、脈絡膜メラノーマの蒸散をコントロールできた。さらに、腫瘍内部にレーザープローベを直接挿入する方法も試みた。レーザープローベ刺入法は、深部までも効果的に加療でき、大きな腫瘍に対して効果的な方法であった。

2. 眼窩の炎症性疾患に対する神経眼科的アプローチ、さらに、眼窩腫瘍の画像診断についての総説を発表した。

3. 涙腺由来の悪性筋上皮腫の稀なる 1 例を国内で初めて報告した。腫瘍細胞は、免疫組織化学的染色法において epithelial membrane antigen と α -smooth muscle actin の両者に陽性所見を示した。また、眼球内容除去術の 63 年後に発生した悪性黒色腫の稀なる 1 例において、その発生源について考察を加えて報告した。

VI. 神経眼科部門

1. 垂直経線に一致した視野異常は一般に視交差ないしその後方の視覚路の異常に起因する。われわれは明らかな病変を示さずに垂直経線に一致した視野異常を呈した非定型的な 3 例を報告し、その解釈

について述べた。

2. 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因子を検討した。ロジスティック回帰分析により、抗アセチルコリン受容体抗体価と全身型への移行度が有意な因子であった。

3. 機能的磁気共鳴画像法によって、第1次視覚中枢における網膜対応を検討した。われわれの方法により正確な描出が可能で、有用な方法であった。

4. 異なる臨床像を呈した視神経網膜炎の5例を報告した。1例は Bartonella henselae 抗体価が上昇しており、猫ひっかき病と診断し、抗生剤で加療した。

5. 瞳孔異常の臨床所見と瞳孔不同の鑑別診断について解説した。また、虚血性視神経症と眼窩骨折の臨床像についての総説を発表した。

VII. 生化学部門

緑赤融合遺伝子をもつ第2異常と色覚正常者の遺伝子型の差異を明らかにする目的で、合計3つの視物質遺伝子（正常赤遺伝子、正常緑遺伝子、緑赤融合遺伝子）を有する12名の第2異常と5名の色覚正常者の遺伝子型を long-range PCR 法を用いて検討した。その結果、第2異常では、全例で緑赤融合遺伝子は2番目（緑遺伝子は3番目）に位置し、一方色覚正常者全例において緑赤融合遺伝子は、3番目（緑遺伝子は2番目）に位置していた。本研究から、正常緑遺伝子の有無に関わらず、緑赤融合遺伝子が2番目に位置すれば、第2異常を引き起こすことが強く示唆された。

VIII. 緑内障部門

1. 青錐体系反応の易障害性と初期緑内障視野障害との関連を blue-on-yellow perimetry を用いて検討した。

2. 新しい視野計である FDT スクリーナーのスクリーニングモード (FDTs) による検診プロトコルの作成を試み検証した。眼科外来にて緑内障群、緑内障疑い群、および正常群と診断された131例において FDTs を施行した。その結果、眼別では早期緑内障の71.4%、中期の95.5%、晩期の100%、個別別では早期以降で100% 緑内障が検出可能であった。

3. 新しい緑内障手術である Suture canalization の成績を報告した。初回手術例及び白内障との同時手術例においては、線維芽細胞増殖阻害薬を併用した線維柱帯切除術と同等の眼圧下降効果が得られた。

4. 血液透析が眼圧におよぼす影響を種々の透析

条件下で検討した。高ナトリウム透析液を使用する血液透析では有意な眼圧の下降を認めた。高眼圧を呈する血液透析患者では、透析条件を考慮することが必要と思われた。

IX. 角膜・屈折矯正部門

1. 遠視化抑制照射プログラムを用いた治療的エキシマレーザー角膜切除術では、従来の照射法と比較して、術後遠視化を2分の1以下に軽減させることが可能であった。

2. スリットビーム方式による全屈折多数点測定装置プロトタイプの再現性実験をおこない、臨床的に高い再現性を有することを報告した。

3. LASIK 後の創傷治癒についてコンフォーカル・マイクロスコプを用いて観察した。フラップ作成時に分断された角膜内神経が、全例で再生するのに6ヶ月を要した。フラップ創間上下で、早期から多数の線維芽細胞出現と実質細胞密度の低下を認めた。実質細胞密度低下は術後1年を経過しても同様であった。

4. 無水晶体眼に対する虹彩支持型眼内レンズ二次挿入術を施行し、スペキュラーマイクロスコプとレーザーフレアメーターによる検討から、術後6ヶ月目の段階で、臨床的に有意の合併症を認めないことを報告した。

X. 糖尿病・網膜硝子体部門

1. 適切な適応選択のもとに、裂孔原性網膜剥離に対する初回手術として、水晶体摘出と硝子体同時手術を導入し、その臨床経過について報告した。

2. 黄斑円孔や増殖性硝子体網膜症に対し、インドシアニングリーン色素を網膜面に塗布し、内境界膜や増殖膜を染色し切除する術式を取り入れた。これまでは術後約2週間のうつぶせ体勢を必要としたが、本術式では5日以内に短縮した。

3. 家兎を用いて硝子体手術を施行し、術中の網膜の電気生理学的検査を試みた。これにより錐体機能を反映する30 Hz フリッカー-ERG の記録が可能となった。

4. 糖尿病網膜症新患患者を対象に、受診経過とその後の検査・治療動向に関して詳細な分析を加えた。

「点検・評価」

当講座では、教室の主な研究テーマである視覚生理とその病態を軸として、電気生理、生化学、眼球運動、眼腫瘍・病理、神経眼科、白内障、角膜・屈

折矯正、網膜硝子体などの幅広い分野において基礎的、臨床的驗球がなされていることが特徴である。本年度も英文原著を含む国内・国外での学会発表が精力的に行われ、中堅・若手の研究者を含めた数多くの業績が集積された。

教室のメインテーマである視覚生理・病態分野では、教室院が一丸となって成功させた、一昨年度の日本眼科学会宿題報告での集大成をさらに継続発展させた心理物理学的ならびに分子生物学的研究がなされた。

今後も基礎研究部門では、臨床応用を常に視野に入れ、基礎医学と臨床医学を結びつけようとする方向性を重視した研究を進展させていきたい。また、これまでの各研究班の業績と成果を、一連の方向性のある研究へとさらに発展させていくために、若手研究者の育成と指導者体制の確立、研究環境の整備を今後の課題としている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yoshida M, Ida M (Tokyo Metropolitan Ebara Hosp), Kikuchi S, Hara T, Takahashi G, Shikishima K, Kitahara K. Examination of retinotopy in the primary visual cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neuro-Ophthalmology* 2000; 23: 216.
- 2) Shikishima K, Kitahara K, Mizobuchi T, Yoshida M, Masuda Y. Interpretation of hemianopia respecting the vertical meridian not related to chiasmal or postchiasmal lesions. *Neuro-Ophthalmology* 2001; 25: 102.
- 3) Hosaka D, Shikishima K, Yoshida M, Yoshida K, Kitahara K. Five cases of neuroretinitis presenting various clinical features. *Neuro-Ophthalmology* 2000; 23: 222.
- 4) Hayashi T¹⁾, Huang J¹⁾, Deeb SS¹⁾ (¹Univ Washington). RINX (VSX1), a novel homeobox gene expressed in the inner nuclear layer of the adult retina. *Genomics* 2000; 67: 128-39.
- 5) Deeb SS¹⁾, Hayashi T¹⁾, Winderickx J¹⁾, Yamaguchi T (¹Univ Washington). Molecular analysis of the human red/green visual pigment gene locus: relationship to color vision. *Methods Enzymol* 2000; 316: 651-70.
- 6) Takada Y, Ohhashi T, Suzuki M (Corporation for Production and Research of Laboratory Primate, Tsukuba), Kitahara K, Kobayashi M (Tokyo Women's Med Coll). Immunohistochemical detection of retinal cones in monkey retina: light and electron microscopic study. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44(5): 503-10.
- 7) 高橋洋子. 青錐体系反応の加齢変化. *慈恵医大誌* 2000; 115: 385-9.
- 8) 西尾佳晃, 神立 敦, Rayleigh 当色法による特発性黄斑円孔術後の視機能評価. *日眼会誌* 2000; 104: 232-6.
- 9) 仲泊 聡, 斎藤真広(東工大). Functional MRI による視覚研究の動向 4th Annual Vision Research Conference The Association for Research in Vision and Ophthalmology に参加して. *神奈川リハセンター紀* 2000; 27: 105-9.
- 10) 栗木一郎(東京大), 斎藤真広(東工大), 内川恵二, 宮内 哲(通信総研), 仲泊 聡, 武内弘明(神奈川リハビリテーション病院), 神立 敦, 北原健二. 実空間刺激による色恒常性の脳神経機構に関する研究. *VISION* 2000; 12: 79-84.
- 11) 岡田伸一(障害者職業総合センター), 青木成美(宮城教育大), 大倉元宏(成蹊大), 北林 裕(日本盲人職業総合センター), 久米祐一郎(東京工芸大), 坂尻正次(障害者職業総合センター), 仲泊 聡, 中村哲夫(九州看護福祉大), 渡辺哲也(障害者職業総合センター), 渡辺文治(神奈川リハビリテーションセンター). ユーザー調査に基づいた CCTV の試作. *弱視教育* 2001; 38: 12-7.
- 12) 上岡康雄, 吉田正樹, 吉田希望, 島田美那子. 斜視角変動を伴う内斜視に対する内直筋 Faden 手術の効果. *眼臨医報* 2000; 94(6): 781-5.
- 13) 上岡康雄, 西尾佳晃. 涙囊鼻腔吻合術の手術成績への吻合孔の形態の関与. *眼科手術* 2001; 14: 271-6.
- 14) 常岡 寛. 極小切開超音波乳化吸引術. *IOL & RS* 2001; 15: 67-9.
- 15) 西尾佳晃, 常岡 寛, 三戸岡克哉. アクリルソフト IOL のルーブ接合部破損例と前房内折りたたみ法によるアクリルソフト IOL の摘出. *IOL & RS* 2000; 14: 298-302.
- 16) 敷島敬悟. 眼窩の炎症性疾患への神経眼科的アプローチ—症状と診断—. *神経眼科* 2000; 17: 167-72.
- 17) 吉田正樹, 井田正博(都立荏原病院), 菊池信介, 神立 敦, 北原健二. functional MRI による視運動覚中枢活動の検出—SPM for windows による 3 次元解析—. *神経眼科* 2000; 17 (3): 295-9.
- 18) 仲泊 聡, 吉田希望, 北原健二. 立体視の中枢機構—臨床的立場より—. *眼臨医報* 2000; 94: 505-10.
- 19) 仲泊 聡, 吉田希望, 北原健二. 立体視の中枢機構—臨床的立場より—. *日本弱視斜視学会誌* 2000; 27: 16-21.
- 20) 馬場育子(神奈川リハビリテーションセンター), 仲

- 泊 聡, 北原健二. 半側空間無視による黄斑分割の可能性. 日本視能訓練士協会誌 2001; 29: 129-33.
- 21) 浅川晋宏, 仲泊 聡, 市原恭代(宝仙学園短大), 神立 敦, 武内弘明(神奈川リハビリテーションセンター), 宮内 哲(通信総研), 岡本 淳(シーメンス旭メディテック)北原健二. 持続的絵画刺激に対する視野野の応答. 神奈川リハセンター紀 2000; 27: 1-8.
- 22) 溝渕宗秀, 敷島敬悟, 河合一重, 高橋現一郎, 高田雄一郎. 眼筋型重症筋無力症におけるステロイド少量持続投与の再燃例の検討. 神経眼科 2000; 17: 275-9.
- 23) 佐藤成明, 高橋現一郎, 柴 琢也, 三宅 彰, 久保朗子, 谷内 修, 北原健二, 立石 修, 町田勝彦. β 遮断点眼薬が心拍数および自律神経機能に及ぼす影響—24時間ホルター心電図による検討—. 眼臨医報 2001; 95: 289-92.
- 24) 滝澤寛重, 小池 健, 高橋現一郎, 北原健二. ラタノプロスト追加・変更投与による眼圧下降効果. 眼科 2001; 43: 67-71.
- 25) 佐藤成明, 高橋現一郎, 高橋洋子, 三宅 彰, 久保朗子, 谷内 修, 北原健二, 浅田 努, 山本 亮, 上条武雄, 中山昌明. 血液透析が眼圧におよぼす影響—透析条件による差—. 眼臨医報 2000; 94: 905-9.
- 26) 高橋現一郎. 眼内内視鏡の適応と限界. 眼科 2000; 42: 1687-91.
- 27) 高橋洋子. LASIK のすべて—マイクロケラトームの原理原則—. あたらしい眼科 2000; 11: 1475-81.
- 28) 大原こずえ, 船津英陽¹⁾, 北野滋彦¹⁾, 堀 貞夫¹⁾, 山下英俊²⁾ (¹東京女子医大, ²山形大). 糖尿病網膜症におけるサイトカインの役割. 日眼会誌 2001; 105: 213-7.
- 29) 滝本正子, 李 俊哉¹⁾, 築島謙次¹⁾, 林 弘美¹⁾, 菅野和子¹⁾, 武井佐恵¹⁾, 久保明夫¹⁾ (¹国立身体障害者リハビリテーションセンター). Bailey 式の対数視力表と従来の小数視力表とを用いて評価した対数視力値の差違について. 日眼紀 2000; 51: 1153-6.

II. 総 説

- 1) 仲泊 聡, 北原健二. 「後頭葉」視力障害・視野障害・色覚障害・両眼視障害. Clin Neurosci 2000; 18(12): 1383-6.
- 2) 北原健二. 資格試験における身体検査基準の留意点. 眼科診療プラクティス 2001; 66: 42-3.
- 3) 北原健二. 色覚異常の概念と検査の進め方. 眼科診療プラクティス 2001; 66: 2-5.
- 4) 河合一重. 瞳孔検査(外来検査 研修医のためのワンポイント 基礎と実際). 眼科 2000; 42: 1711-5.
- 5) 敷島敬悟. 眼窩周囲の骨折外傷の診断. 臨眼 2000; 54(11): 115-6.
- 6) 敷島敬悟. 虚血性視神経症. 日の眼科 2000; 71:

649-52.

- 7) 敷島敬悟. 眼窩腫瘍. 眼科 2000; 42(11): 1385-9.
- 8) 西尾佳晃. 問診・アドバイス上の留意点. 眼科診療プラクティス 2001; 66: 24-5.
- 9) 高橋現一郎. 緑内障. 眼科診療プラクティス 2001; 66: 62-3.
- 10) 高橋洋子. 眼内レンズ挿入術—強角膜切開の立場から—. 眼科 2000; 42: 681-7.
- 11) 高橋洋子. 青錐体系反応の加齢変化. 慈恵医大誌 2000; 115: 385-9.

III. 学会発表

- 1) 久保朗子, 高橋美奈子, 西尾佳晃, 北原健二. 網膜色素変性の高輝度白色背景下における分光感度. 第 104 回日本眼科学会. 京都, 4 月.
- 2) Nakamura Y, Toda K, Kikuchi S, Kitahara K. Two Cases of true exfoliation of the lens capsule. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. Fort Lauderdale, Apr.
- 3) Takada Y (Tokyo Women's Med Coll), Kato Y, Asaoka K, Kobayashi M (Kyoto Univ), Kitahara K. Expression of the m-RNA of retinal opsin in the monkey retina: an in situ hybridization study on paraffin embedded sections. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. Fort Lauderdale, Apr.
- 4) Nakadomari S, Kitahara K, Kandatsu A, Tanaka Y, Kumegawa K, Miyauchi H, Ito H, Saito M¹⁾, Uchikawa K¹⁾ (¹Tokyo Inst Technol). A psychological and fMRI study. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. Fort Lauderdale, Apr.
- 5) 吉田正樹, 井田正博(都立荏原病院放射線科), 菊池信介, 原 崇徳, 神立 敦, 高橋現一郎, 小池 健, 河合一重, 北原健二. fMRI による視運動性眼振時の脳活動—高速撮像法を利用した全脳同時検討—. 第 104 回日本眼科学会総会. 京都, 4 月.
- 6) 常岡 寛, 柴 琢也, 高橋洋子. 極小切開超音波白内障手術と創口部温度. 第 104 回日本眼科学会総会. 京都, 4 月.
- 7) 高橋洋子, 青木容子, 高橋現一郎, 北原健二. Blue-on-yellow perimetry の加齢変化. 第 104 回日本眼科学会総会. 京都, 4 月.
- 8) 小池 健, 高橋現一郎, 青木容子, 北原健二. 青錐体系反応の空間的寄せ集め現象. 第 104 回日本眼科学会総会. 京都, 4 月.
- 9) Sano Y, Shiba T, Carr JD¹⁾, Thompson KP¹⁾, Stulting RD¹⁾, Waring III GO¹⁾ (¹Emory Univ).

- Changes in central steep island and the clinical outcome after LASIK for myopia. Annual Symposium on Cataract, IOL, and Refractive Surgery. Boston, May.
- 10) Toda K, Kohzaki K, Watanabe A, Nishio Y. The threshold versus intensity function in rats. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. Fort Lauderdale, May.
 - 11) Kohzaki K, Toda K, Nakamura Y, Nakano T, Watanabe A. The human blue cone ERG elicited from the blue LED. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. Fort Lauderdale, May.
 - 12) Yoshida M, Ida M, Kikuchi S, Hara T (Tokyo, Japon), Iba-Zizen MT, Nguuyen TH (Paris), Kawai K, Cabanis EA (Paris). Nystagmus optocinetique: exploration de l'activite cerebrale par IRM fonctionnelle. 第106回フランス眼科学会. パリ, 5月.
 - 13) Tsuneoka H, Takahashi Y. Ultra Small incision cataract surgery. Annual Symposium on Cataract, IOL, and Refractive Surgery. Boston, May.
 - 14) Hosaka D, Shikishima K, Yoshida M, Yoshida K and Kitahara K. Five cases of neuroretinitis presenting various clinical features. INOS 2000 (International Neuro-ophthalmology Society Meeting). Toronto, Sept.
 - 15) Yoshida M, Ida M, Kikuchi S, Hara T, Takahashi G, Shikishima K and Kitahara K. Examination of retinotopy in the primary visual cortex with functional magnetic resonance imaging. INOS 2000 (International Neuro-ophthalmology Society Meeting). Toronto, Sept.
 - 16) Takahashi G, Ida M, Yoshida M, Koike T, Kitahara K. Examination of retinotopy in the primary visual cortex with functional magnetic resonance imaging. 14th Visual field Symposium. Halifax, Sept.
 - 17) 常岡 寛, 柴 琢也, 高橋洋子. 1 mm 切開超音波白内障手術. 第54回日本臨床眼科学会. 東京, 11月.
 - 18) 西尾佳晃, 北原健二, 中村かおる(女子医大), 岡島修(三楽病院). 先天性色覚異常者の夜間点滅信号灯に対する弁別能. 第54回日本臨床眼科学会. 東京, 11月.
 - 19) 高橋現一郎, 青木容子, 小池 健, 北原健二. 濾過胞を作らない線維柱帯切除術の成績. 第54回日本臨床眼科学会. 東京, 11月.
 - 20) 中野 匡, 立道昌幸, 千種浩司, 久米川浩一. FDTスクリーナーを用いた集団検診への応用 第一報(ス

クリーニング法の検討). 第54回日本臨床眼科学会. 東京, 11月.

IV. 著 書

- 1) 北原健二, 色覚異常. 大国真彦, 小池麒一郎編著. 学校医マニュアル. 第4版. 東京: 文光堂, 2000. p. 390-6.
- 2) 常岡 寛. 白内障術後/中期合併症 術後乱視. 大橋裕一, 樋田哲夫編. 「眼科」術後管理トラの巻. 東京: メジカルビュー社, 2000. p. 42-3.
- 3) 敷島敬悟. 瞳孔緊張症, Horner 症候群, 間歇性片側性散瞳, 脳神経疾患に伴う瞳孔異常, 瞳孔不同(鑑別診断). 田野保雄, 樋田哲夫編. 今日の眼疾患治療指針. 東京: 医学書院, 2000. p. 394-8.
- 4) 常岡 寛. 白内障について知っておきたいこと. 下村嘉一編. 眼科手術看護マニュアル. 大阪: メディカ出版, 2000. p. 18-27.
- 5) 常岡 寛. 白内障. 橋本隆男編. 薬学生のための疾患と病態生理. 東京: 廣川書店, 2001. p. 562-5.

V. その他

- 1) 北原健二. 21世紀への提言「共存・共生を目指して」日本の眼科. 日の眼科 2000: 71(10): 1293-4.
- 2) 敷島敬悟. 眼部悪性腫瘍の眼球保存的治療法の開発に関する研究. 平成11年度厚生省がん研究助成金による研究報告書 2000: 113-8.
- 3) 飯田和之, 敷島敬悟, 大城戸真喜子, 佐藤成明, 増田洋一郎. 涙腺由来の悪性筋上皮腫の1例. 日眼会誌 2001: 105: 42-6.
- 4) 北 善幸¹⁾, 矢部比呂夫, 敷島敬悟, 高橋 啓¹⁾(¹⁾東邦大). 眼球内容除去術の63年後に発症した悪性黒色腫の1例. 日眼会誌 2001: 105: 52-7.
- 5) 田中雄一郎, 仲泊 聡, 溝渕宗秀, 北原健二. Engelmann 病の1例. 臨眼 2000: 54: 1703-8.

耳鼻咽喉科学講座

- 教授：森山 寛 中耳疾患の病態とその手術的治療、副鼻腔疾患の病態および内視鏡下鼻内手術法の開発
- 教授：梅澤 祐二 中耳真珠腫の病態・中耳伝音系の手術的再建
- 助教授：青木 和博 側頭骨の気胞化・滲出性中耳炎
- 助教授：山口 展正 耳管機能に関する研究
- 講師：加藤 孝邦 頭頸部腫瘍・頭頸部再建外科・画像診断
- 講師：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：春名 眞一 難治性副鼻腔炎の病態と治療・小児副鼻腔炎の病態と手術療法
- 講師：波多野 篤 頭頸部腫瘍の画像診断・手術療法
- 講師：山口 龍二 癒着性中耳炎の成因と病態の解明
- 講師：小島 博己 中耳疾患の病態と手術療法、頭頸部腫瘍の基礎的研究
- 講師：野原 修 アレルギー疾患の病態解明と治療
- 講師：富谷 義徳 感染症の研究

研究概要

I. 耳科領域

中耳真珠腫上皮の増殖機序についての一連の研究の結果、各種サイトカインの発現亢進が示され、また受容体の regulation の異常が示唆された。この増殖は上皮下結合組織の炎症細胞、特に線維芽細胞が産生する keratinocyte growth factor (KGF) による paracrine regulation を介することが判明した。細胞周期からの研究では、各種細胞周期関連物質の発現亢進がおこり、炎症の程度により左右されることが判明した。さらに各種サイトカイン (IL-1 α , KGF) が培養ケラチノサイトの細胞周期関連物質の発現を亢進させることから、上皮増殖の機序にこれらのサイトカインが関連していることが理解された。

一方、表皮細胞に特有である終末分化においては、分化のシグナル伝達に中心的な役割を果たす protein kinase C δ (PKC δ), PKC η および Cytokeratin 1 (CK 1), CK 10, Involucrin などの発現を検討し、その結果真珠腫上皮の終末分化が正常皮膚と同様であることを証明した。加えてアポトーシス抑制遺伝子 Bcl-xL が上皮細胞の分化を抑制している可能性が示唆され、真珠腫上皮細胞のアポトーシスは正常皮膚と同様に起こっていることが確認された。すなわち真珠腫上皮の過増殖が、正常な終末分化とアポトーシスによって調節された結果、中耳真珠腫の特徴である keratin debris の異常堆積を生ずるものと推察された。

また先天性真珠腫の成因に関する研究では後天性真珠腫との違いについてテロメア長などの検討を行っている。また癒着性中耳炎の手術に関し、特に鼓膜の再癒着を防止する方法などについての研究を行っている。

小児滲出性中耳炎例の中耳粘膜を採取して分析した結果、蜂巣の発育抑制された症例ほど中耳粘膜の炎症性変化が強かった。粘膜の性状と中耳炎の重症度は相関関係にあることが判明した。

また粘膜の働きについて、中耳・耳管の粘液線毛輸送能について、サッカリンテストで検討した。中耳粘膜を介したガス交換の存在とその働きについて検討した結果、粘膜病変度の強い症例ほど、粘膜を介したガス交換能の低下が判明した。

中耳粘膜を介したガス交換の存在とその実態について各ガス成分毎に検討し、相互的作用と全体の圧変化について研究した結果、中耳腔内と粘膜毛細血管内のガス分圧較差によってガス交換が行われており、二酸化炭素の拡散が中耳圧の上昇に作用し、酸素の吸収が中耳圧の低下に関与していることが判明した。また粘膜が形態的、機能的に正常に回復した症例ほど再発率が低いことが明らかになった。とくに粘膜の炎症程度、炎症程度と粘膜内血流状態との関係、粘膜組織内の血流状態と粘膜のガス交換能との関係が中耳炎症病態を正確に判断する上で重要な点であり、現在これらの因果関係について研究中である。

筑波宇宙センターの直線加速度負荷装置を使用して、空間識(重力軸)検査装置の研究を行った。同時に前庭機能や耳石機能の検査として前庭筋誘発電位(VEMP)や前庭眼反射や眼球反対回旋運動の解析も行った。その結果、長時間の同一方向(Z軸:身体軸)の直線加速度負荷により、VEMPの反応は低下する傾向があることが判り、しかも重力方向の

空間識も低下することも判り、耳石機能には重力に関係する空間識機能があることを示す研究であると考えられた。さらに実画像をデジタル化してコンピュータに取り込み、その画像データを利用して空間識失調を誘発する装置も開発した。今後、この装置と直線加速度負荷装置により、動揺病の発症機転を研究する予定である。

II. 鼻科領域

術前後の慢性副鼻腔炎の臨床的評価法として内視鏡所見、CT 画像所見、アレルギー素因をスコア化した stage 分類を用い保存的治療、手術的治療前後を上記の因子に照合し、他施設間における評価法として普及させている。さらに、マクロライド療法の適応基準に stage 分類を導入し、その適応基準の決定に役立つよう検討している。

内視鏡下鼻内手術において、シェーブメスやドリルの使用が篩骨洞・上顎洞病変処置に有効であった。また再手術例、再発性前頭洞嚢胞や下垂体腫瘍の手術などに対してコンピュータシステムを用いたナビゲーションシステムを導入し、的確にかつ安全な手術方法を確立した。術前の副鼻腔炎の病態把握を検討し、とくに内視鏡による病態分類と好酸球顆粒蛋白の eosinophil cationic protein (ECP) を計測しており、外来での局所療法工夫や薬物療法の選択を行っている。さらに好酸球浸潤の強い副鼻腔炎と真菌との関連において検討を行っている。

基礎的研究として副鼻腔粘膜の組織や好酸球の単離培養上で種々のサイトカイン、ケモカインを組織生化学的検討した。組織へ好酸球浸潤の強いものは手術後の経過が不良であった。また、好酸球性副鼻腔炎の走査電顕にて、多数の杯細胞と好酸球浸潤の存在を確認し、喘息の気管支粘膜上皮と同様な副鼻腔粘膜の障害を証明した。また、副鼻腔粘膜に存在する好酸球はアポトーシスの延長を呈しており、さらなる障害の一因であると推測した。

文部科学省委託「スギ花粉症の発症・増悪のメカニズムの解明に関する調査」で、東京都品川区において平成 13 年 3 月 25 日に検診を行った。その結果、品川区ではスギ花粉やダニ抗原に対する感作の割合が全国各地の中でも最も高く、発症者も多い傾向を認めた。このことは、都市環境がスギ花粉症の発症を促進することを示唆している。

DNA 医学研究所との共同研究では、スギ花粉症患者の末梢血より単核球を分離し、抗原特異的増殖反応あるいは各種サイトカイン産生の測定を行い、IgE 抗体の推移とあわせて飛散期あるいは非飛散期

における比較を行った。その結果、スギ特異的 IgE 抗体価は T 細胞の応答性により調節されており、免疫記憶細胞の動態には個体差があることが示された。

また、インターネットのホームページを用いて花粉症の指導を平成 9 年から続け平成 13 年 5 月までで 95 万件以上のアクセスが得られ、スギ花粉症ホームページは患者指導に大きく貢献している。

III. 頭頸部腫瘍領域

各種自殺遺伝子をウイルスベクターを用いて腫瘍細胞に導入することにより、抗癌剤感受性の増強効果を検討している。細菌学第一講座と共同研究を行っており、dCK 導入による Ara-C の感受性増強、p450 導入による CPA の感受性増強、血小板由来内皮細胞増殖因子 (PD-ECGF) の導入による 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) の感受性増強などについて *in vitro* および *in vivo* の検討を行ない良好な結果を得た。

また抗癌剤や放射線の耐性機序の一つとしてアポトーシス抑制遺伝子 Bcl-xL の過剰発現が細胞質からの cytochrome C の放出を阻止することが我々の研究で明らかになった。現在この耐性のメカニズムに関してもより詳細な研究を行っている。

IV. 音声嚥下機能に関する研究

professional singer の声帯管理 voice therapy を行い singer の手術、音声指導の前後の経時的変化と、コンサート前後の変化を声帯の形態的变化と音響分析を施行し長期的に音声面よりアドバイスをを行っている。

V. 睡眠時無呼吸症候群に関する研究

鼻呼吸障害の治療と N-CPAP の併用は努力性呼吸を軽減し睡眠呼吸障害を改善すると推察した。

「自己点検・評価」

耳科領域 (中耳疾患、平衡障害、聴覚障害) に関しては、中耳手術の新たな手技の開発や成績の評価を行った。同時に真珠腫の病態や癒着性中耳炎の成因ならびに治療において、中耳粘膜機能や耳管機能などの基礎的および臨床的研究が計画どおりに行われた。さらに英文誌への掲載も業績にあるごとく着実に行われ、また国内外の学会よりシンポジウムやパネルへの参加要請もあり、基礎と臨床とのバランスのとれた研究成果が実を結びつつある。

また鼻科領域については、当教室で開発した内視

鏡下鼻内手術 (ESS: Endoscopic Sinus Surgery) の術式が海外で高い評価をうけ海外からの講演要請が多く、多数の国内外の耳鼻咽喉科医師が見学を訪れ、また留学の希望が多い現状である。またアレルギーの分野では学内や国内のアレルギー研究施設との連携で、スギ花粉症の治療や好酸球の研究も行えた。

頭頸部腫瘍領域では抗癌剤耐性機序の解明に関する基礎的な研究を進めることができ、さらに遺伝子治療へ端緒となる研究も順調に進んでいる。

また睡眠時無呼吸においては歯科との連携により sleep apnea の新たな治療方針やガイドラインの作成に向けて着実に前進している。

総合的に検討するに、国内外の論文執筆、学会報告も前年よりも多く行われ、また文部省科研費も基盤研究、奨励研究と計 8 題が交付を受けた。

一方当教室で開発した内視鏡下鼻内手術と、中耳の手術研修会を年 2 回行い、全国の他大学の医師約 50 名が研修し、最新手技の普及に貢献した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kojima H, Miyazaki H, Shiwa M, Tanaka Y, Moriyama H. Molecular biological diagnosis of congenital and acquired cholesteatoma on basis of differences in telomere length. *Laryngoscope* 2001; 111: 867-73.
- 2) Saito T, Dworacki G¹⁾, Gooding W¹⁾, Lotze MT¹⁾, Whiteside TL¹⁾ (¹Pittsburgh Univ Medical Center). Spontaneous apoptosis of CD8+ T lymphocytes in peripheral blood of patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6(4): 1351-64.
- 3) Tsuji T, Yamaguchi N, Aoki K, Mitani Y, Moriyama H. Mastoid pneumatization of the patulous eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 11: 1028-32.
- 4) Iida M, Matsumoto K, Tomita H, Nakajima T, Akasawa A, Ohtani NY, Yoshida NL, Matsui K, Nakada A, Sugita Y, Shimizu Y, Wakahara S, Nakao T, Fujii Y, Ra C, Saito H. Selective down-regulation of high-affinity IgE receptor (FcεR1) alpha-chain messenger RNA among transcriptome in cord blood-derived versus adult peripheral blood-derived cultured human mast cells. *Blood* 2001; 97(4): 1016-22.
- 5) 青木和博. 内視鏡下中耳手術の応用, 慢性中耳炎, 耳鼻と臨 2000; 46(1): 78-80.
- 6) 今井 透, 遠藤朝彦, 小澤 仁, 小野幹夫, 永倉仁史, 片山 昇, 野原 修, 実吉健策, 大森剛哉, 茂呂八千世, 宇井直也, 森山 寛. インターネットの Web サイトを用いた花粉症対策指導. *アレルギー* 2000; 49(6): 495-504.
- 7) 中島庸也, 実吉健策, 松脇由典, 高野 哲. 耳鼻咽喉科疾患に合併した下気道感染症の 2 症例. *耳鼻咽喉科疾患研究会誌* 2000; 18: 41-4.
- 8) 春名眞一, 鴻 信義, 柳 清, 深見雅也, 小澤 仁, 森山 寛. 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎における上皮細胞障害について—Eosinophil cationic protein との関連について—. *日鼻誌* 2000; 39(4): 352-8.
- 9) 春名眞一, 鴻 信義, 森山 寛, 神尾正巳. 下垂体腫瘍に対する篩骨洞・蝶形骨洞経由内視鏡手術の有用性. *耳鼻学会報* 2000; 103(7): 789-95.
- 10) 春名眞一, 鴻 信義, 佐野真一, 森山 寛, 神尾正巳. 慢性副鼻腔炎を合併した下垂体腫瘍に対する篩骨洞・蝶形骨洞経由内視鏡手術. *耳鼻展望* 2000; 43(3): 240-1.
- 11) 柳 清, 月館利治, 飯田 誠, 森山 寛. 鼻腔内の粘膜性病変に対するシェーバーの使用経験. *耳鼻展望* 2000; 43(2): 106-10.
- 12) 島田千恵子. 慢性副鼻腔炎における Staging の試みとその評価. *耳鼻展望* 2000; 43(5): 366-79.
- 13) 鴻 信義, 山口展正. 眼窩突き抜け骨折の手術. *頭頸部外科* 2000; 10(1): 79-84.
- 14) 志和成紀, 小島博己, 宮崎日出海, 櫻井 裕, 吉田隆一, 矢部 武, 森山 寛. 鼓室硬化症の検討—新聴力改善判定基準による検討と病態の分析—. *耳鼻展望* 2000; 43(4): 276-81.
- 15) 千葉伸太郎, 足川哲夫, 内田 亮, 徳永雅一, 森山 寛. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する軟口蓋部分切除術 (Intrapalatine resection: IPR) の効果. *耳鼻展望* 2000; 43(5): 387-92.
- 16) 実吉健策, 稲葉岳也, 中村将裕, 山口展正, 遠藤泰彦. 耳介に発生したメルケル細胞癌の 1 症例. *耳鼻展望* 2000; 43(2): 127-30.
- 17) 太田史一, 伊藤裕之, 加藤孝邦, 森山 寛. 嚥下障害の治療後の長期経過について. *日気食会報* 2000; 51(6): 405-10.
- 18) 飯野 孝, 三谷幸恵, 矢部 武, 小島博己, 吉田隆一, 佐藤英明, 飯村慈朗, 和田弘太, 梅澤祐二. 上顎洞および肺転移を来した腎細胞癌の 1 例と文献的考察. *耳鼻展望* 2000; 43(5): 403-10.
- 19) 稲葉岳也, 柳 清, 飯村慈朗, 今井 透, 森山 寛. シェーバーを用いた上顎洞病変に対する Fenestration 法—手術成績と問題点—. *耳鼻展望* 2000; 43(6): 521-7.
- 20) 内水浩貴, 佐藤英明, 櫻井 裕, 岩井久幸, 宇田川友克, 島田士郎. 耳前部に発生した原発巣不明の悪性黒色腫の 1 例. *耳鼻展望* 2001; 44(1): 38-42.

- 21) 櫻井結華, 江崎史朗. 長期の経過をたどった顎下腺明細胞癌の1症例. 耳鼻展望 2001; 44(1): 28-32.
- 22) 重田泰史, 深見雅也, 歌橋弘哉, 内田 亮, 中村敏久. 喘息を合併する慢性副鼻腔炎症例の病態と術後成績の評価. 耳鼻展望 2000; 43(5): 398-402.
- 23) 谷口雄一郎, 森脇宏人, 濱田幸雄, 石井正則. 顎下腺原発 carcinosarcoma の1症例. 耳鼻展望 2000; 43(2): 131-5.
- 24) 大櫛哲史, 千葉伸太郎, 柳 清, 吉川 衛, 太田正治(太田総合病院). 日帰り手術としてのアレルギー性鼻炎に対する超音波振動メスの有効性の検討. 耳鼻展望 2000; 43(2): 119-26.
- 25) 丹羽洋二, 歌橋弘哉, 飯塚雄志, 鴻 信義, 加藤孝邦. 鼻翼に発生した神経鞘腫の1例. 耳鼻展望 2000; 44(1): 33-7.

II. 総 説

- 1) 森山 寛. 耳鼻咽喉科と視力障害—耳鼻咽喉科と複視—. 耳喉頭頸 2000; 72(5): 44-8.
- 2) 森山 寛. 乳突腔の充填資材と使い方. JOHNS 2001; 17(1): 133-8.
- 3) 青木和博. 耳鼻咽喉科薬物療法の実際 2000, 急性中耳炎. JOHNS 2000; 16(9): 1374-5.
- 4) 青木和博. 内視鏡下中耳手術. 耳鼻展望 2000; 43(6): 490-7.
- 5) 加藤孝邦. 喉頭癌の診断. 日本医事新報 2001; 4004: 1-11.
- 6) 今井 透, 名和行文(宮崎医大寄生虫). アレルギー性鼻炎と寄生虫感染症. アレルギー科 2000; 10(2): 155-9.
- 7) 春名眞一, 森山 寛. 耳鼻咽喉科領域における術前・術後の管理と看護—顔面外傷. JOHNS 2000; 17(3): 434-8.
- 8) 鴻 信義. ナビゲーションシステムによる副鼻腔手術. 手術 2000; 54: 1689-95.
- 9) 石井正則. 宇宙における平衡機能とその展望. 耳鼻と臨 2000; 46: 261-2.

III. 学会発表

- 1) Moriyama H. ESS Basic & Advanced Principle Technique & Postoperative care. Pusan Endoscopic Sinus Surgery Symposium 2000. Pusan, June.
- 2) Moriyama H. (Symposium) Complications in endoscopic sinus surgery: Background factors, our experiences and prevention. XVIII ERS & XIX ISIAN. Barcelona, June.
- 3) Moriyama H. (Round Table) Cholesteatoma: Vicious circle of inflammations. 6th International

Conference on Cholesteatoma Ear Surgery. Cannes, June.

- 4) Moriyama H. The Management of Difficult to Treat Sinus Disease: What is New?; The Effects of Surgical Mucosal Loss. 104 AAO-HNSF. Washington, Sept.
- 5) Moriyama H. Frontal Sinusotomy Patency: The Japanese Experiences. The PENN Rhinology Course: Advances in Management of Sino-nasal Disease. Philadelphia, Mar.
- 6) Moriyama H. FESS Techniques, Instruments, Postoperative Care. 6th ESS Course (Pre ASEAN). Singapore, Mar.
- 7) Moriyama H. Complication of FESS. 6th ESS Course (Pre ASEAN). Singapore, Mar.
- 8) 青木和博. (ビデオセッション)中耳手術と内視鏡. 第26回日耳鼻夏期講習会. 大阪, 7月.
- 9) 加藤孝邦, 島田士郎, 齋藤孝夫, 波多野寛, 山崎光男, 飯塚雄志, 佐藤英明, 清野洋一, 森山 寛. 輪状後部癌・後壁癌・頸部食道癌における喉頭保存手術. 第52回日本気管食道科学会. 広島, 9月. [日気管食道会報 2001; 52(2): 213]
- 10) 森山 寛. (手術セミナー)機能保存手術の現状と展望(副鼻腔手術)内視鏡下鼻内副鼻腔手術の現状と展望. 第101回日本耳鼻咽喉科学会. 東京, 5月. [日耳鼻会報 2000; 103(4): 370]
- 11) Haruna S, Otori N, Moriyama H. Endoscopic transethmoidal transsphenoidal surgery for pituitary tumor. XVIII ERS & XIX ISIAN. Barcelona, June.
- 12) Yanagi K, Ohnishi T, Moriyama H. Using the microdebrider system to maxillary polypous lesions. XVIII ERS & XIX ISIAN. Barcelona, June.
- 13) Kojima H, Tanaka Y, Miyazaki H, Shiwa M, Moriyama H. Rules of cytokines and apoptosis related protein in proliferation, differentiation and apoptosis in cholesteatoma epithelium. 6th International Conference on Cholesteatoma Ear Surgery. Cannes, June.
- 14) Otori N, Haruna S, Yamaguchi N, Moriyama H. Endoscopic endonasal repair of orbital blow-out fractures. XVIII ERS & XIX ISIAN. Barcelona, June.
- 15) Otori N, Stierna P (Karolinska Institute). (Panel discussion) Regional and interspecies differences in nasal polyp formation of the rabbit and rat after experimental trauma. Consensus Conference on Nasal Polyposis. Siena, Oct.

- 16) Ishii M, Yoshida S, Soeda K, Nakamura M, Moriyama H, Sudo M, Akiyama K, Sekiguchi C. Studies on Spatial Orientation and Posture Control, and Changes in Otolith Function Due to Linear Acceleration Loading. AsMA Annual Scientific Meeting. Houston, May.
- 17) Miyazaki H, Kojima H, Tanaka Y, Shiwa M, Moriyama H. Terminal differentiation and apoptosis of epithelial cells in middle ear. 6th International Conference on Cholesteatoma Ear Surgery. Cannes, June.
- 18) 春名真一. (パネルディスカッション)ESSの適応, 第10回日本頭頸部外科学会, 横浜, 1月.
- 19) 櫻井結華, 江崎史朗. 長期の経過をたどった顎下腺明細胞癌の1症例, 第139回日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会, 東京, 7月. [日耳鼻会報2001; 104(5): 564]
- 台中耳サージセンター). 聴力改善の成績判定について. Otol Jpn 2000; 11(1): 62-3.
- 3) 森山 寛, 山本悦生(神戸市民病院), 湯浅 涼(仙台中耳サージセンター). 伝音再建法の分類と名称について. Otol Jpn 2000; 11(1): 64-8.
- 4) 森山 寛. 困っていませんか? 鼻・耳の悩み一掃く鼻づまり 慢性副鼻腔炎一. NHK きょうの健康. 2000年8月7日.
- 5) 森山 寛. 困っていませんか? 鼻・耳の悩み一掃り返す鼻血一. NHK きょうの健康. 2000年8月8日.

IV. 著 書

- 1) Moriyama H. Sinus mucosal wound healing following endoscopic sinus surgery: Mucosal preservation. In: Stamm AC, Draf W, eds. Microendoscopic Surgery of the Paranasal Sinuses and the Skull Base. Heidelberg: Springer, 2000. p. 323-7.
- 2) Moriyama H. Endoscopic modification of the Takahashi's technique. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinrich SJ, eds. Diseases of the Sinuses—Diagnosis and Management—. Hamilton: B.C. Decker Inc., 2000. p. 235-44.
- 3) 森山 寛. 鼻・副鼻腔疾患と治療. 森山 寛編. 耳鼻咽喉科看護の知識と実際. 東京: メジカルビュー社, 2001. p. 106-24.
- 4) 森山 寛. 疾患と術式の選択. 野村恭也, 小松崎篤, 本庄巖編. CLIENT 21—21世紀耳鼻咽喉科領域の臨床—4. 外耳・中耳. 東京: 中山書店, 2000. p. 284-95.
- 5) 梅澤祐二. 感覚器疾患: 副鼻腔炎, 中耳炎, めまい. 鳥海 純, 田中照二, 永山和男編. 病態と治療. 東京: 杏林書院, 2000. p. 197-201.
- 6) 梅澤祐二. 外耳道真珠腫. 野村恭也, 小松崎篤, 本庄 巖編. CLIENT 21—21世紀耳鼻咽喉科領域の臨床—4. 外耳・中耳. 東京: 中山書店, 2000. p. 102-7.

V. その他

- 1) 森山 寛, 山本悦生(神戸市民病院), 湯浅 涼(仙台中耳サージセンター). 慢性中耳炎に対する鼓室形成術 Tympanoplasty の術式・アプローチの名称について. Otol Jpn 2000; 11(1): 59-61.
- 2) 森山 寛, 山本悦生(神戸市民病院), 湯浅 涼(仙

麻酔科学講座

教授：天木 嘉清	筋弛緩薬，伝達麻酔
教授：谷藤 泰正	MAC，肝・腎障害
助教授：根津 武彦	集中治療，心臓麻酔
助教授：佐竹 司	呼吸循環管理
講師：熊谷 雅人	硬膜外麻酔
講師：羽尻 裕美	ペインクリニック
講師：瀧浪 将典	術中代謝
講師：田中 正史	術中酸塩基平衡
講師：熊谷 健二	筋弛緩薬

研究概要

I. ベクロニウム，ロクロニウムの投与経路による作用発現時間の検討

作用発現時間が短い特長を求めて筋弛緩薬の投与方法の検討を行って見た。

研究方法はラット (SD) を用い，麻酔はペントバルビタールの腹腔内投与，神経筋伝達の観察は坐骨神経に極上刺激を与え，それに対する mechanical twitch responses (MTR) を前頸骨筋でとらえ，strain gauge で増幅記録した。作用発現時間は薬剤投与後，MTR が最大ブロックを起こすまでの時間である。投与経路によって以下 4 群 (各群 10 匹) に分けた。

- 1 群は静脈経路群。内頸静脈に投与する。
- 2 群は筋肉内投与群。臀部筋内に投与する。
- 3 群は呼吸器系投与群。肺内に投与する。
- 4 群は咽頭投与群，咽頭筋に直接噴霧投与する。

この 4 群に対しベクロニウム，ロクロニウムを投与して，作用発現時間を測定，比較検討した。

結果：作用発現時間は一番速いのは静脈注射群で，呼吸器系投与群は中間であった。一番遅いのは筋肉内投与群であった。この結果は，速効性の効果を求める臨床の現場に有用な情報を与える。

II. 人工換気下における経皮的炭酸ガス分圧の精度と特性

全身麻酔下に手術をうける ASA I~II 度の患者 9 名を対象とした。麻酔中の換気条件を変えることにより，呼吸炭酸ガス分圧 (etPCO₂) を変化させ，同時に経皮的炭酸ガス分圧 (tcPCO₂) と動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) の変化を測定した。これより経皮的炭酸ガス分圧測定 (ラジオメーター社製 TCM3TM) の精度及び特性を検討した。

結果；tcPCO₂ は etPCO₂ の変化によく追従し，

tcPCO₂ の PaCO₂ に対する相関係数は 0.799 であった。さらに tcPCO₂ と PaCO₂ の変化速度はほぼ同等であるが，etPCO₂ の変化速度は tcPCO₂ と PaCO₂ の変化速度より大きかった。

結語；全身麻酔下で人工換気をうけている患者では，tcPCO₂ は etPCO₂ より PaCO₂ に近い変化特性を持ち，死腔などの影響を受けることなく PaCO₂ をより正確に反映することがわかった。

III. ラット摘出肺動脈の低酸素性収縮における壁張力の役割

ラット摘出肺動脈の 40 分間の低酸素 (PO₂ = 37 ± 1 mmHg) に対する収縮力の変化を，肺内動脈の大動脈 (直径 0.84 ± 0.02 mm) と小動脈 (直径 0.39 ± 0.01 mm) を用いて，血管壁を機械的に進展させ，それにより発生する壁張力と，血管収縮薬により発生する張力の組み合わせを変えて観察した。血管壁の伸展により発生する壁張力は，肺動脈にて 5 mmHg, 15 mmHg, 30 mmHg, 50 mmHg, 100 mmHg の時に発生する壁張力に等しい 5 種類の値を使用した。血管収縮薬としては PGF₂α を使用し，最大収縮をもたらす濃度に対し ED₀, ED₂₅, ED₅₀, ED₇₅ を決定し，これら 4 種類の値を使用した。観察開始 1 分後にはすべての条件下で収縮を観察した。しかし，その後の反応パターンは，血管収縮薬の濃度に関わらず，むしろ機械的伸展による壁張力により決定された。5 mmHg, 15 mmHg, 30 mmHg において，反応は観察開始 5 分後に収縮力はやや減じたが，その後はほぼ元のレベルにまで回復し，観察終了まで収縮は保たれた。

50 mmHg, 10 mmHg においては，持続的に弛緩作用を示した。全肺を用いた時に観察される肺動脈の低酸素に対する持続的な収縮は，摘出肺動脈を用いた場合には機械的伸展により発生する壁張力が 1 mmHg, 30 mmHg に等しい時，血管収縮薬の濃度が ED₂₅, ED₅₀ である時に観察される。

IV. 各頸椎椎間関節の障害と顔面痛

顔面痛を訴える症例のなかに顔面にトリガーポイントがなく，側頸部に強い圧痛を認めるものがある。この圧痛の部位を調べてみると，頸椎の椎間関節に一致する。これらの症例に対し透視下に責任高位と思われる椎間関節内に局所麻酔剤とステロイド剤の注入すると 70% 以上の症例で良好な結果が得られる。このことより頸椎椎間関節，特に上位 (occipito/C1~C2/C3) での頸椎椎間関節症が発作的または持続的な顔面痛を起こすことが示唆されてきた。今ま

で下位の頸椎椎間関節からの関連痛の生じる部位についての報告は散見されるが、上位の頸椎椎間関節からの関連痛に関する報告はなされていない。そこで頸椎椎間関節造影及びブロック時に薬液の注入に伴い放散痛の生じる部位を検索し、各椎間関節の関連痛の生じる範囲を明らかにするとともに、各頸椎椎間関節の障害と顔面痛の生じる部位の関係について研究を行っている。

V. 副腎皮質ステロイド産生における麻酔薬の影響

外科的侵襲に対しておこる体内のステロイド産生は重要な役割を果たしている。麻酔薬の多くはこのステロイド産生を抑制することが今まで示唆されてきている。ステロイド産生にはカルシウムの存在が必須であるために、その機序の一部として副腎皮質細胞内のカルシウム濃度の変化がある。

ウシ副腎皮質細胞を用い、ACTHで誘導されるステロイド産生に対し揮発性吸入麻酔薬、プロポフォールの影響を調べ、さらにカルシウムデジタルイメージングを用いて、細胞内のカルシウム変化を測定することでその関連性を追究している。

「点検・評価」

筋弛緩薬の研究は当教室が長年行ってきた研究のひとつである。筋弛緩薬の作用発現時間は臨床で重要なテーマである。投与経路を変化させ、作用発現時間を静脈、筋肉、肺内投与経路で比較検討した。この研究は小児麻酔導入に新しい光を与えるものと思われる。

ペインクリニックでは頸椎椎間関節ブロックの研究がある。臨床的によくみられる顔面痛の原因は三叉神経痛があるが、それ以外に頸椎椎間関節症の原因があり、これに対する診断と治療の研究が行われている。この研究の成果は患者に直ちに還元される。

炭酸ガスの経皮的ガスモニターの研究、開発を人工換気下の手術患者を対象に行っている。炭酸ガス換気応答曲線を用いて調べると経皮的ガスモニターは臨床的に有意義な結果が得られている。このモニターは第二のパルスオキシメーターになるだろう。

低酸素状態で肺動脈の壁張力の変化を調べた実験が行われている。この研究によって低酸素状態の時に生体の防御機構として、肺動脈がどのような役割をはたしているかの示唆を与えてくれる。

外科的侵襲に対して体内ステロイド産生は行われるが、その際にカルシウムが関与している。この研究が現在行われている。ACTHで誘導されるステロ

イド産生に、カルシウム、麻酔薬、手術がどのように関与するかが明らかになると思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Toyota S, Amaki Y. Measurement of coronary sinus flow using transesophageal echocardiography in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Clin Anesth 2000; 12: 270-2.
- 2) Otake T, Fujiwara C, Takinami M, Kagaya S, Kagawa S. Transcutaneous carbon dioxide partial pressure measurement is more reliable than end-tidal carbon dioxide partial pressure measurement under controlled mechanical ventilation. Jikeikai Med J 2000; 47: 219-26.
- 3) 天木嘉清. 筋弛緩薬の基礎的、臨床的研究—各種骨格筋に対する筋弛緩薬の感受性の研究—. 慈恵医大誌 2000; 115: 321-31.

II. 総説

- 1) 庄司和広, 上出正之. 高血圧症合併患者の麻酔管理. 厚木病医誌 1999; 20(1): 26-34.

III. 学会発表

- 1) 藤原千江子, 小野沢裕史, 大竹知子, 瀧浪将典, 加賀谷 慎, 谷藤泰正. 血液透析中のエホバの証人の緊急手術. 第47回日本麻酔学会. 東京, 4月.
- 2) 小野沢裕史, 須永 宏, 太田修司, 赤井良太, 鳥海和弘, 谷藤泰正. 手術侵襲及びウリナスタチン投与が血中・尿中ウリナスタチンに与える影響. 第47回日本麻酔学会. 東京, 4月.
- 3) 大竹知子, 庄司和広, 藤原千江子, 瀧浪将典, 加賀谷 慎, 香川草平, 谷藤泰正. 経皮的炭酸ガスモニタにより作成した炭酸ガス換気応答の評価. 第47回日本麻酔学会. 東京, 4月.
- 4) 倉田 豊, 中川清隆, 須永 宏, 西田真希, 安藤和美, 赤井良太, 生田目英樹, 鳥海和弘, 瀧浪将典, 谷藤泰正. 麻酔薬が睡眠に与える影響—プロポフォールとセボフルランの比較—. 第47回日本麻酔学会. 東京, 4月.
- 5) 安藤和美, 倉田 豊, 鳥海和弘, 瀧浪将典, 谷藤泰正. ミダゾラム及びフルマゼニル投与が高次中枢に及ぼす影響. 第47回日本麻酔学会. 東京, 4月.
- 6) 須永 宏, 倉田 豊, 生田目英樹, 鳥海和弘, 瀧浪将典, 谷藤泰正. ミダゾラム及びフルマゼニル投与後の主観的ぬむけ度及び疲労度の変化. 第47回日本麻酔学会. 東京, 4月.
- 7) 田中正史, 谷藤泰正. 胃切除術中の体温低下に影響する因子の検討. 第25回日本外科系連合学会学術集

会。東京，6月。

- 8) Onozawa H, Sunaga H, Akai R, Toriumi K, Takinami M, Tanifuji Y. Effects of IV ulinastatin in serum interleukin-6 and ulinastatin after total gastrectomy. 12th World Congress of Anaesthesiologists. Montreal, June.
- 9) 三尾 寧。(シンポジウム)キセノンの閉鎖腔に対する影響。第4回日本医療ガス学会。東京，9月。
- 10) 倉田 豊。(シンポジウム)麻酔薬が睡眠に与える影響—propofol と sevofluran の比較—。第4回日本医療ガス学会総会。東京，9月。
- 11) 瀧浪将典，谷藤泰正。進行性骨化性筋炎症例の麻酔経験。第40回日本麻酔学会関東甲信越地方会。東京，9月。
- 12) 近藤一郎，正木英二，谷藤泰正。ダブルルーメンチューブを左右逆に挿管し分離換気を行った内蔵逆位患者の1症例。第40回日本麻酔学会関東甲信越地方会。東京，9月。
- 13) 生田目英樹，西田真希，須永 宏，佐竹 司。インフルレン吸入療法が奏効した喘息重積発作の1例。日本臨床麻酔学会第20回大会。佐賀，10月。
- 14) 藤原千江子，大竹知子，瀧浪将典，加賀谷 慎，香川草平，谷藤泰正。経皮的炭酸ガスモニターにおける correction factor の検討。日本臨床麻酔学会第20回大会。佐賀市，10月。
- 15) 倉田 豊，中川清隆，正木英二，根津武彦，谷藤泰正。高度骨病変を合併した続発性副甲状腺機能亢進症患者の麻酔経験。日本臨床麻酔学会第20回大会。佐賀，10月。
- 16) 赤井良太，小野沢裕史，藤原千江子，大竹知子，瀧浪将典，正木英二，谷藤泰正。経膈分娩後に多発性出血性脳梗塞を起こした症例。日本臨床麻酔学会第20回大会。佐賀，10月。
- 17) Mio Y, Fukuda N, Kusakari Y, Tanifuji Y, Amaki Y, Kurihara S. Effects of bupivacaine, a local anesthetic, on the contractile properties of cardiac muscle. 45th Annual Meeting of the Biophysical Society. Boston, Mar.
- 18) Tanaka T, Abdou K, Toriumi K, Tanifuji Y. Time of surgery induces ketosis in preoperative children. IARS 75th Clinical and Scientific Congress. Laudendale, Mar.
- 19) Kurata Y, Tanifuji Y. Recovery process of static and dynamic performance after anesthesia—Comparison between propofol and midazolam—. IARS 75th Clinical and Scientific Congress. Laudendale, Mar.
- 20) 呉 浜陽，須永 宏，熊谷雅人，天木嘉清。プロポフォルとサイアミラルルの脊髄前角細胞に及ぼす影

響。第13回日本老年麻酔学会。高知，1月。

IV. 著 書

- 1) 羽尻裕美。腕神経叢ブロック。宮崎東洋編著。神経ブロック。東京：真興交易医書出版部，2000。p.279-81。
- 2) 羽尻裕美，塩谷正弘。大腰筋筋溝ブロック。塩谷正弘編。図説ペインクリニック。東京：真興交易医書出版部，2000。p.209-14。
- 3) 羽尻裕美，塩谷正弘。上下腹神経叢ブロック。塩谷正弘編。図説ペインクリニック。東京：真興交易医書出版部，2000。p.215-22。

V. その他

- 1) 堀口 徹，鹿瀬陽一(富士市立中央病院)，齋藤洋一，長沼恵子。最近の麻酔科領域のトピックス。富士市立中央病院学術雑誌1999；14：11-4。
- 2) 赤井良太，安藤和美，倉田 豊，葛田憲道，瀧浪将典，根津武彦。頸椎後方固定術後に上気道閉塞を起こした症例。臨麻2000；24(11)：1757-60。
- 3) 田中正史，佐野英孝，谷藤泰正。全身麻酔後無呼吸発作を来したヒステリーの麻酔経験。麻酔2000；49：555-8。
- 4) 田中正史，西田真希，倉田 豊，赤井良太，鳥海和弘，谷藤泰正。Hurler-Scheie 症候群の緊急気管切開。蘇生2000；19(2)：135-7。

リハビリテーション医学講座

教授：宮野 佐年	リハビリテーション医学一般、循環器疾患、中枢神経疾患
講師：安保 雅博	リハビリテーション医学一般、中枢神経疾患、高次脳機能、運動生理

研究概要

I. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

昨年度に引き続き、カロリンスカ研究所との共同研究で脳卒中モデルラットの評価をおこなっている。今年度は、ラットの右 sensorimotor を損傷させ、左後肢の麻痺を7段階のスケールで評価し、完全に麻痺が回復した手術後21日目のラットに対して4.7TのMRIにてのfMRIを施行し、回復した機能に対する脳の代償機能を評価した。麻痺側ならびに健側の後肢に対するElectrical stimulationを行った。麻痺側後肢の刺激により損傷周囲のcortexと損傷部位と反対側の広範なcortexの賦活がみられた。このことから、麻痺の回復は、機能再構築とneuromodulationによるものと考えられた。

II. 脳卒中自立度早期予測に関する研究

リハビリ治療を効率的かつ効果的に進めていく上で、機能予後を発症早期に予測することは重要な課題で、特に脳卒中は対象患者数も多く、その確立が望まれる。現在知られている二木による“脳卒中リハビリテーション患者の早期自立度予測基準”の有用性を、発症1ヶ月以内に入院した脳卒中患者139名について検討し、初診時に7割、2週後に8割、1ヶ月後に9割の患者の最終自立度が予測可能であることを確認するとともに、脳梗塞と脳出血の比較で、脳梗塞の方が早期に予測可能となる割合が高いことを明らかにした。また、ベッド上自立した患者に対しての新たな基準を設けることで、予後予測の精度が上がる可能性が示唆された。

III. 嚥下障害に関する研究

摂食・嚥下障害は、当教室が継続して取り組んできているテーマの一つであり、研究発表の投稿以外に、この分野の教科書の分担執筆や雑誌の総説を依頼される機会が非常に増加して来た。経皮的内視鏡胃瘻造設術を含む経管栄養法について、患者の苦痛を最少にし、かつ体力向上や合併症予防のためによ

り洗練された管理法の開発について、きめ細かい検討が重ねられてきた。嚥下反射時に適切なタイミングで食道入口部が弛緩する必要があるが、頸部回旋により反対側の食道入口部内圧が低下することが証明され、横向き嚥下の有効性の運動学的解明が進んだ。食品企業との共同研究により、ペクチンゲルが嚥下障害食として優れた特性を持つことが示され、嚥下造影検査食への応用などの道が開かれた。

IV. 皮膚温に関する研究

サーモグラフィーを用いて上下肢末梢の皮膚温を測定し、糖尿病患者群と対照群とで比較検討を行った。またAPI (ankle brachial pressure index) を測定し、皮膚温とAPI・罹患期間との関係について検討した。糖尿病患者では母趾にて有意な皮膚温低下が認められた。健康人との比較では母趾に有意な皮膚温低下が認められた。API値と皮膚温の間に有意な相関はなかった。罹患期間10年以上の群で母趾皮膚温が有意に低下していた。脳卒中片麻痺患者の両手、手指背側部の温度をサーモグラフィーにて測定した。左右の温度差平均を、健康者、出血と梗塞、障害側、麻痺の程度、発症からの期間、unpleasant symptomの有無において検討した。脳卒中患者は、健康者に比較して手、手指の左右温度差を認めた。手指では発症3ヶ月未満の患者に温度差を認める者が多かった。温度差と脳出血、脳梗塞、麻痺の程度、麻痺側との関係は認められなかった。温度差を認める患者にunpleasant symptomを認める者が多かった。

V. 高次脳機能障害・脳外傷に関する研究

左大脳半球損傷に起因する失語症者にとっては、言語を理解する能力のみが復職を左右する識別因子であるとする報告がある。そこで、50例の失語症患者を対象に、タイプ分類と重症度分類をおこなった上で、認知能力をウェックスラー成人用知能検査(WAIS-R)の中の動作性知能検査(PIQ)にて測定し、その社会的予後調査を施行した。復職群に属する例が、ブローカ失語で43% (7/16)、健忘失語で55% (11/20)に見られたのに対し、ウェルニック失語では33% (3/9)、全失語(軽度)では復職例はなかった。また、PIQは、復職群、福祉的就労群、失職群で、各々、 89.3 ± 12.9 , 75.1 ± 14.6 , 76.2 ± 14.9 であり、復職群は他の群に比し有意に高値であった。以上の結果は、社会的予後を示した過去の報告と同じく、非流暢性失語の方が復職率が高いことを示唆している。また、脳外傷リハビリテーションのプログ

ラムにおける更生施設の役割について調査・報告した。

VI. 脊髄損傷に関する研究

過去5年間に関連病院にて入院リハを施行した外傷性脊髄損傷患者105名の年齢、受傷原因、入院期間、リハ効果、歩行獲得、復職などについて検討した。機能障害はASIAで、ADLはFIMを用いて評価した。男女の比率は4:1で男性に多く、頸損者が67%を占め、胸腰損者の平均年齢は不全頸損者に比べ若かった。入院期間は頸損ABおよびC群が200日以上で、頸損D群、胸腰損CD群に比べ有意に長かった。FIMの運動項目の合計は全ての群で改善し、頸損D群、胸腰損者では退院時70点以上になった。胸腰損AB群のFIM変化量は30点以上で、頸損AB、C群、中心性頸損群に比べ有意に大きかった。頸損では年齢によるFIM変化量に差は認められなかったが、胸腰損者では若年者が高齢者に比べADLは有意に改善した。歩行獲得は頸損D群と胸腰損CD群に認められた。自宅退院率は頸損AB、C群では5~6割であったが、その他の群では8割以上と良好であった。全体の復職率は7.6%、受傷前に仕事に就いていた人たちの復職率は10.0%であった。

「点検・評価」

I. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

損傷部位の評価をMRIのパラメーターを用い非侵襲的に評価する。また、組織細胞学的な評価を付け加えていく。臨床応用に向けて基盤を作っていく。

II. 脳卒中自立度早期予測に関する研究

脳卒中患者の機能予後予測はリハビリテーション医学にとって重要な課題である。リハ処方や社会復帰にとって有益な情報となる。今後は更に精度の高い予後予測の研究を続けていきたい。

III. 嚥下障害に関する研究

摂食・嚥下障害は高齢化社会において、肺炎などの致命的なリスクを伴いやすく、危険を回避しつつ患者の満足度を上げる綿密な診断と対応が要求される。今後ともEBMに基づく摂食・嚥下障害の治療体系の構築に向け取り組んで行く必要がある。

IV. 皮膚温に関する研究

主に糖尿病では細動脈の動脈硬化が、脳卒中では血管運動性の変化が皮膚温に影響を与えていると考えられた。今後、冷水や温水負荷などを与え、自律神経機能との関係をより検討していきたい。

V. 高次脳機能障害・脳外傷に関する研究

失語症は病因を問わず、患者の社会参加を阻害す

る大きな要因である。この度の研究は、その内容を神経心理学的に考察したもので、今後の臨床に役立つものと思われる。高次脳機能障害は、徐々に社会にも企業にも理解されつつある症候群であり、今後さらにその共通の評価法の開発および治療法の確立に努めていきたいと考えている。

VI. 脊髄損傷に関する研究

脊髄損傷患者のリハ効果について研究を施行したが、完全頸髄損傷以外の患者ではリハビリによりADLは改善し、社会復帰は可能であった。改善率には年齢の要素が大きいことも明らかになった。復職率はまだ低く、今後の取り組みが必要な課題と考えられた

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hashimoto K, Ikai T, Uematsu M, Eun S.S, Miyano S, Watanabe S. Spinal Vasucular Diseases: Etiology, Epidemiology, and Functional Outcome. 3rd Mediterranean Congress of Physical Medicine & Rehabilitation Abstract Book 2000: 50.
- 2) Eun S.S, Hashimoto K, Ikai T, Watanabe S, Miyano S. A Retrospective Study of Falls Among Hemiplegic Individualists. 3rd Mediterranean Congress of Physical Medicine & Rehabilitation Abstract Book 2000: 3.
- 3) Watanabe S, Miyano S, Ohashi M, Kubo Y (Kanagawa Rehabilitation Center), Yonemoto K (Tokyo Metropolitan College of Health Sciences). Performance Inteligence of WAIS-R in Aphasia. 3rd Mediterranean Congress of Physical Medicine & Rehabilitation Abstract Book 2000: 25.
- 4) Ikai T, Uematsu M, Eun S.S, Kimura C, Hasegawa C, Miyano S. Prevention of Secondray Osteoporosis Postmenopause in Hemiplegia. Am J Phys Med Rehabil 2001; 80(3): 169-74.
- 5) Koyama K, Yamada S¹⁾, Miyano S, Ikeshita M¹⁾, Yamate N¹⁾ (Marianna Univ 1st Hospital). Cardiac rehabilitation of pastcardiac surgery today in Japan. The 8th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular Surgery 2000: 116-7.
- 6) Abo M, Bjelke B (Karolinska Inst). Functional reorganization of sensori-motor cortex after brain lesion. New Millennium Asian Symposium on Rehabilitation Medicine Program 2001: 33.
- 7) 辰濃尚, 杉本 淳, 宮野佐年, 諸角一記¹⁾, 西谷拓也¹⁾, 江渡良子¹⁾, 鎌倉麻美¹⁾ (城山病院). 肘当部を乗乗ボードとして利用した車椅子の紹介. J Clin Rehabil

- 2000; 9(4): 422-4.
- 8) 船越政範, 酒井康生, 渡邊 修, 上久保毅, 菅原英和, 宮野佐年. Zonisamide により失語症を含む認知機能が憎悪した脳出血の1例. J Clin Rehabil 2000; 9(5): 524-7.
 - 9) 鈴木 禎, 今井嘉門¹⁾, 中島崇智¹⁾, 柴崎匡樹¹⁾, 諸角邦彦¹⁾ (埼玉県循環器・呼吸器センター), 宮野佐年. 低強度運動負荷を併用した ATP 負荷心筋シンチグラフィにおける血行動態と肝集積に関する検討. 核医学 2000; 37(3): 189-97.
 - 10) 殷祥洙, 猪飼哲夫, 植松海雲, 橋本圭司, 宮野佐年. 術中血管損傷後に股関節離断・骨盤一部切除となった1例のリハビリテーション. J Clin Rehabil 2000; 9(7): 743-6.
 - 11) 渡邊 修, 宮野佐年, 大橋正洋, 久保義郎(神奈川リハ病院). 失語症者の復職について. リハ医 2000; 37(8): 517-22.
 - 12) 橋本圭司, 猪飼哲夫, 植松海雲, 殷祥洙, 宮野佐年. ガンマグロブリン療法を用いた免疫性多発ニューロパチーのリハビリテーション経験. J Clin Rehabil 2000; 9(9): 937-40.
 - 13) 猪飼哲夫, 植松海雲, 殷祥洙, 佐々木信幸, 宮野佐年. 片麻痺の骨折. リハ医 2000; 37(9): 589-91.
 - 14) 猪飼哲夫, 植松海雲, 殷祥洙, 橋本圭司, 宮野佐年. 下腿切断者のリハ効果と予後. 日義肢装具会誌 2000; 16(特別号): 104-5.
 - 15) 高田耕太郎, 鄭健錫, 宮野佐年. 橋出血後に四肢末端切断を伴った患者のリハビリテーション経験. J Clin Rehabil 2000; 9(10): 1038-40.
 - 16) 菅原英和, 武原 格, 上久保毅, 渡邊 修, 宮野佐年. 頸髄硬膜内の脂肪腫の一例. J Clin Rehabil 2000; 9(11): 1132-5.
 - 17) 渡邊 修, 大橋正洋, 橋本圭司, 大鍋省三¹⁾, 大西正晃¹⁾ (神奈川リハセンター), 宮野佐年. 当院の脳外傷リハにおける更正施設の役割. リハビリテーション専門医ニュース 2000; 15: 14-7.
 - 18) 安保雅博, 道関京子, 宮野佐年. 認知リハビリテーションの工夫 聴覚認知と失語訓練. J Clin Rehabil 2000; 9(12): 1165-73.
 - 19) 猪飼哲夫, 植松海雲, 殷祥洙, 橋本圭司, 宮野佐年. 閉経後女性の転倒一骨粗鬆症, 生活習慣, バランス機能, 下肢筋力などとの関係一. J Clin Rehabil 2000; 9(12): 1226-9.
 - 20) 小山照幸, 宮野佐年. 頸動脈エコーによる脳血流の推測一脳 SPECT との比較一. 救急・集中治療 2001; 13(1): 125-6.
 - 21) 武原 格, 宮野佐年, 渡邊 修, 上久保毅, 酒井康生. 舌下神経鞘腫摘出術後に嚥下障害を生じた一例. J Clin Rehabil 2001; 10(2): 186-9.
 - 22) 橋本圭司, 猪飼哲夫, 渡邊 修, 大橋正洋. 脊髄血管障害の検討一東京都リハビリテーション病院における経験一. リハ医 2001; 38(2): 119-24.
 - 23) 猪飼哲夫, 植松海雲, 殷祥洙, 橋本圭司, 宮野佐年. 下腿切断者のリハビリテーション効果と予後一影響する因子の検討一. リハ医 2001; 38(2): 125-30.
 - 24) 殷祥洙, 益子詔次(宇都宮大学), 山内秀樹, 猪飼哲夫, 米本恭三(都立保健科学大学). 大腿骨骨萎縮の予防に関する実験的研究. リハ医 2000; 38(3): 203-10.
 - 25) 武原 格, 藤島一郎¹⁾, 大熊るり, 水口 文¹⁾, 小島千枝子¹⁾, 柴本 勇¹⁾, 北条京子¹⁾, 新居素子¹⁾, 前田広士¹⁾ (聖隷三方原病院). 嚥下における頸部回旋の運動学的検討. 総合リハ 2001; 29(3): 249-54.
- ## II. 総 説
- 1) 木村知行, 宮野佐年, 渡邊 修, 鈴木 裕, 猪飼哲夫. ストーマ・胃瘻. 総合リハ 2000; 28(6): 565-71.
 - 2) 大橋正洋. 中枢神経の障害(6) 高次脳機能障害. 日義肢装具会誌 2000; 16(3): 217-22.
 - 3) 菅原英和, 宮野佐年. 特集 透析患者の運動療法の実際: 事例にみる透析リハビリテーションの実際. I 脳卒中例. J Clin Rehabil 2000; 9(8): 786-9.
 - 4) 大熊るり, 宮野佐年, 藤島一郎(聖隷三方原病院). 特集 在宅医療につなげる摂食・嚥下アプローチ. 直接的嚥下訓練の実際. J Clin Rehabil 2000; 9(9): 877-84.
 - 5) 大橋正洋, 江原義弘(神奈川リハセンター), 山本澄子(東北大学院). 歩行分析をめぐる動向一歩行分析検査の診療報酬点数化一Current status of the clinical gait analysis in Japan. J Clin Rehabil 2000; 9(10): 1024-30.
 - 6) 猪飼哲夫. 二次障害. 総合リハ 2000; 28(12): 1127-32.
 - 7) 武原 格, 宮野佐年. 目指せ経口摂取! かむのむ たべる トレーニング第2回 嚥下機能を評価しよう (1). プレインナーシング 2001; 17(1): 53-6.
 - 8) 大熊るり, 藤島一郎(聖隷三方原病院), 宮野佐年. 脳卒中急性期における嚥下障害への対応. Monthly Book MEDICAL REHABILITATION 2001; 1: 29-35.
 - 9) 渡邊 修. 脳循環・脳代謝一リハ医学からの視点一. J Clin Rehabil 2001; 10(2): 131-6.
 - 10) 大熊るり, 宮野佐年, 藤島一郎(聖隷三方原病院). 嚥下障害を起こしやすい疾患. Monthly Book MEDICAL REHABILITATION 2001; 2: 6-12.
- ## III. 学会発表
- 1) 稲田晴生. (パネルディスカッション) 高齢嚥下障害者の経管栄養管理. 第6回摂食・嚥下リハビリテーション

- ン学会学術集会。倉敷，6月。[講演抄録集 2000：13]
- 2) 小山照幸，山田純生¹⁾，宮野佐年，池下正敏¹⁾，山手登¹⁾ (¹聖マリアンナ医大)。心臓術後心臓リハビリテーションの現状と課題—外科医の立場から—。第6回心臓リハビリテーション学会。前橋，9月。[抄録集 2000：36]
 - 3) 植松海雲，猪飼哲夫，股祥洙，橋本圭司，宮野佐年。決定木による脳卒中患者の予後予測。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：734]
 - 4) 杉本 淳，佐々木信幸，宮野佐年。脳卒中患者における皮膚温の検討。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：740]
 - 5) 渡邊 修，宮野佐年，大橋正洋，佐々木正義(神戸看護大)。日常記憶に関するテストバッテリーの開発及びアンケート調査。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：743]
 - 6) 橋本圭司，猪飼哲夫，植松海雲，股祥洙，宮野佐年。脊髄血管障害のリハビリテーション。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：758]
 - 7) 猪飼哲夫，植松海雲，股祥洙，橋本圭司，原 徹也(東京都リハ病院)，宮野佐年。当院における外傷性脊髄損傷患者のリハビリテーション効果。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：758]
 - 8) 富田祐司，宮野佐年，渡邊 修，大橋正洋，片桐伯真。脳外傷後遺症としての知的傷害と社会復帰の関係(第3報)。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医学 2000；37(11)：782]
 - 9) 片桐伯真，大橋正洋，宮野佐年。穿通性脳外傷患者のリハビリテーション。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：782]
 - 10) 小山照幸，渡邊 修，酒井康生，宮野佐年。下肢切断症例のリハビリテーション退院後追跡調査。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：796]
 - 11) 武原 格，宮野佐年，渡邊 修，上久保毅，小山照幸，船越政範，酒井康生。リハビリテーション科にて死亡した症例の検討。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：807]
 - 12) 稲田晴生，窪田俊夫¹⁾，音琴 勝¹⁾，鄭健錫，三戸部聖子，大国生幸¹⁾ (¹中伊豆リハセンター)，宮野佐年，金田一彦²⁾，山形徳光²⁾ (²キューピー(株))。ペクテンゲルによる嚥下造影検査用模擬食品の品質規格化。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：809]
 - 13) 辰濃尚，小林一成，宮野佐年。99mTc-ECD SPECTを用いた脳出血患者の高次脳機能障害の検討(その1)—失語症の有無による検討—。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：847]
 - 14) 小林一成，辰濃尚，宮野佐年。99mTc-ECD SPECTを用いた脳出血患者の高次脳機能障害の検討(その2)—半側空間無視および注意障害の有無による検討—。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：847]
 - 15) 小山照幸，宮野佐年。脳卒中患者における脳血流量の非侵襲的評価について—頸部超音波検査と脳SPECTとの比較について—。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：848]
 - 16) 股祥洙，猪飼哲夫，植松海雲，橋本圭司，原 徹也(東京都リハ病院)，宮野佐年。脳卒中患者の転倒。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：855]
 - 17) 星野寛倫，吉峰史博(都立大久保病院)，宮野佐年。左室機能低下患者に対する運動療法。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：869]
 - 18) 高田耕太郎，勝部定信(中伊豆温泉病院)，鄭健錫，宮野佐年。三次元加速時計による歩行関連動作の分析(第2報)—野外応用歩行を中心に—。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：892]
 - 19) 鈴木 亨，上野信子¹⁾，土田富穂¹⁾ (¹東京都心障者福祉センター)，宮野佐年。東京都における肢体不自由者更正施設の利用者状況の現状。第37回リハビリテーション医学会。東京，6月。[リハ医 2000；37(11)：900]
 - 20) 渡邊 修，上久保毅，菅原光晴，宮野佐年。左帯状回，脳梁梗塞患者に対するリハビリテーション経験。第5回認知神経科学会。東京，7月。[認知神経医科学 2001；3(1)：15]

IV. 著 書

- 1) 大熊るり。摂食・嚥下障害の原因・分類。藤島一郎，藤谷順子編著。嚥下リハビリテーションと口腔ケア。東京：メジカルフレンド社，2001。p.10-3.
- 2) 宮野佐年。内部障害のリハビリテーション。からだの科学 2000；213：50-5.
- 3) 大橋正洋。脳外傷のリハビリテーション。からだの科学 2000；213：30-3.
- 4) 宮野佐年。高齢者リハビリテーションにおけるリスク管理のポイントは？ 介護・医療・予防研究会編。高齢者を知る辞典：気づいてわかるケアの根拠。東京：厚生科学研究所，2000。p.330-1.
- 5) 大橋正洋。在宅ケアを円滑にするマルチメディア活用の可能性。介護・医療・予防研究会編。高齢者を知る辞典：気づいてわかるケアの根拠。東京：厚生科学研究所，2000。p.360-1.

V. その他

- 1) 安保雅博, 延原健二¹⁾, Jorgen B¹⁾ (Kalorinska Inst), 米本恭三(都立保健科学大), 宮野佐年. スウェーデンの高齢者福祉 ① 高福祉国スウェーデンに至る歴史的背景, J Clin Rehabil 2000; 9(4): 408-12.
- 2) 安保雅博, 延原健二¹⁾, Jorgen B¹⁾ (Kalorinska Inst), 米本恭三(都立保健科学大), 宮野佐年. スウェーデンの高齢者福祉 ② スウェーデンの老人ホーム, J Clin Rehabil 2000; 9(5): 510-5.
- 3) 安保雅博, 延原健二¹⁾, Jorgen B¹⁾ (Kalorinska Inst), 米本恭三(都立保健科学大), 宮野佐年. スウェーデンの高齢者福祉 ③ 在宅ケア, J Clin Rehabil 2000; 9(6): 630-4.
- 4) 宮野佐年, 木村彰男(慶應義塾大). Evidence Based Rehabilitationをめざして, 現代医療 2000; 32(6): 1370-88.
- 5) 宮野佐年. 臨床医学の展望 リハビリテーション医学, 日医新報 2001; 4007: 42-7.

内 視 鏡 科

教 授: 鈴木 博昭	消化器内視鏡治療学, レーザ医学, 腹腔鏡下手術
助教授: 成宮 徳親	消化管出血, 食道静脈瘤治療, 赤外線内視鏡
助教授: 増田 勝紀	消化器癌の内視鏡治療, 気管支鏡
講 師: 藤崎 順子	超音波内視鏡, 早期消化管癌の内視鏡治療
講 師: 角谷 宏	胆道内視鏡, 門脈圧亢進症の画像診断

研究概要

I. 胃食道悪性疾患に関する研究

1. 胃癌, 食道癌の内視鏡診断に関する研究

胃癌, 食道癌を正確に診断することは, 内視鏡治療の可能性を診断する上で重要である。超音波内視鏡を使った, 深達度診断の研究, さらに, 赤外線内視鏡を併用した深達度診断の研究が行われている。さらに最近では3次元超音波内視鏡を用いた, 腫瘍の3次元表示, 腫瘍体積の計測などを試み, それらの臨床への有用性について検討中である。

近年増加しつつあるバレット食道, バレット食道癌に関する研究を行っている。短バレット食道は内視鏡的に同定が難しい場合があるが, 赤外線内視鏡を用いるとその存在診断に有用であることを見出し, それをもとに, 画像解析装置を用い, 拡大内視鏡を併用し, バレット食道のなかに存在する前癌状態である特殊円柱上皮の発見に関する研究を行っている。

2. 胃癌, 食道癌の内視鏡治療に関する研究

臨床面における早期胃癌, 早期食道癌に対する内視鏡治療は増加している。現在の研究はさらに, 潰瘍非合併の低分化型腺癌における適応拡大が可能か否か, 病理学的背景も含め研究が行われている。また消化管壁全層を切除する方法の開発も行っている。

胃癌治療は縮小治療に向かっているが, その手助けとなるものの一つに Sentinel Node Navigation Surgery がある。この方法には色素法と RI 法がある。消化器外科と共同で, 我々が見い出した, インドシアニングリーン (ICG) を病巣周囲に局所注入し, リンパの流れに沿って流れた ICG を術中赤外線内視鏡を用い, より鋭敏に認識する方法を用い, 癌の部位, 深さによる Sentinel Node の研究を行って

いる。

II. 食道静脈瘤に対する診断と治療

食道、胃静脈瘤に対してはカラードップラー超音波内視鏡を用いて血行動態を把握し、治療方針を決定している。出血に対する緊急止血は従来どおり、食道静脈瘤結紮術、硬化療法を用いているが、胃静脈瘤に対する、クリップを併用したオルダミンによる硬化療法や、ICG enhanced Diode Laser Therapy による新しい治療法について基礎的、臨床的研究を行っている。

III. 大腸悪性腫瘍に関する研究

1. 大腸悪性腫瘍の内視鏡診断に関する研究

大腸内視鏡は直視下に大腸粘膜を観察し病変を発見し、必要に応じて生検を行うことにより病理組織診断を行うことができる。しかし最近以下のような方法で新たな診断法を試みている。

① ズーム式拡大内視鏡によってポリープ表面の模様 (Pit pattern) を約 100 倍に拡大観察し、その特徴的パターンから病理組織診断に頼らず質的診断を行う。

② 超音波内視鏡検査によって大腸癌の深達度診断を行い、内視鏡的粘膜切除 (EMR) か外科手術の適応かを決定する。

③ 大腸手術中に内視鏡下に管腔側から腫瘍周囲に ICG 色素を局注した後、腹腔側から赤外線内視鏡を用いて ICG 色素に染まってくる腫瘍のリンパ灌流域にあるリンパ節 (Sentinel node) を同定し、縮小手術の可能性を検討する。

④ 大腸癌、ポリープの DNA チップによる遺伝子解析。ポリープから癌にいたる多段階発癌機序に関与する因子を同定し、将来はポリープの発癌リスクを生検標本の解析から予測することを検討している。

2. 大腸悪性腫瘍の内視鏡治療に関する研究

内視鏡的治療の適応拡大についてはとくに側方への進展傾向が強い creeping tumor の多分割切除の適応拡大を試みている。その際の遺残や出血の治療に対してはアルゴンプラズマ凝固法 (APC) を積極的に用いている。

大腸粘膜を全層で切除する治療法を開発中である。現在は直腸カルチノイドのみに限定し行っているが、将来的には大腸癌の内視鏡的治療適応拡大に発展させていく。

3. 呼吸器疾患に関する研究

呼吸器疾患に対しては治療法の研究が主体であ

る。気管支鏡では、癌性狭窄に対するレーザー治療やステント治療を行っている。また肺癌の転移リンパ節に対し超音波内視鏡下に Fine Needle Aspiration を行い、転移の有無を調べ、治療方針の決定に役立つか否かについて検討中である。

4. 肝・胆・膵疾患に関する研究

急性化膿性胆管炎 (AOSC) は一度重傷化すると致死的になる。AOSC に対し積極的に緊急内視鏡的ドレナージを行い良好な成績をあげている。

総胆管結石に対する内視鏡治療として、内視鏡的乳頭切開術 (EST) があるが、1998 年より、出血を起さない、内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) を導入し、現在 EST との ranadimized control study にて両者の治療手技の成績を比較検討している。

1998 年より膵嚢胞に対する低浸襲な治療法としてカラードップラー超音波内視鏡を用いた経胃の内瘻術を行い、成績を検討中である。

5. 内視鏡による緩和医療に関する研究

近年内視鏡による緩和治療の需要が高まっている。

消化管癌、胆管癌に対する、レーザー、バルーン、ブジーによる癌の狭窄解除治療を行っている。さらに形状記憶合金を用いたステント (Self expandable metallic stent) を挿入し、良好な成績を得ている。

経口摂取不能の患者に対し、内視鏡的胃瘻造設術 (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) を行っている。また一般的には難しい技術である Percutaneous Endoscopic Duodenostomy, Percutaneous Endoscopic Jejunostomy など外科との協力により、多く行われており、臨床的有用性について報告している。これらによる経腸栄養法と経静脈的栄養法との比較検討も行っている。また、新しい造設キットの開発にも取り組んでいる。

また緩和治療の一貫としては、膵癌、慢性膵炎による疼痛緩和を目的に超音波内視鏡を用いた腹腔神経叢ブロックを施行している。

「点検、評価」

本年度は従来行われてきた研究に加え、次の事項が新たな研究として取り組まれ、展開が期待される。

日本人の食生活の欧米化により、逆流性食道炎、バレット食道の増加が予想されている。今後は胃癌の減少化、バレット食道癌が増加するであろう。そこで、バレット食道の早期診断、異型上皮の発見に貢献すべく、当科の特徴をいかし、研究を進めていくことが重要であり、その意味でもバレット食道の研究が本格的に開始されたことは意義のあることであ

る。

Sentinel Node Navigation Surgeryにおける赤外線内視鏡によるSentinel Node同定の研究は消化器外科と共同で進められており、非常に活発に行われた。来年度も引き続き、この臨床研究はさらに発展していくものと期待される。

また胆道、痔疾患における超音波内視鏡によるInterventional Therapyの臨床研究も行われ、臨床上の需要の増加とともに成果が挙がっていくものと考えられる。

一方、医療のなかに占める緩和医療の重要性が増すこのごろでは、より低侵襲な内視鏡治療による緩和治療の役割は大きい。前年度同様、外科との共同研究により、この分野でも成果を挙げた。

研究面では、大腸内視鏡の分野で新しい研究をしていくことが今後の課題である。

本年度は5名の学位論文通過者をだした。また1名South Carolina大学へ留学中である。

教育に関しては、まだ不十分と考えられる。学生、研修医に対するSystematicな教育システム、新入医局員に対する、臨床面でのバックアップと研究の方向付けなど、今後行われるべきと考えられる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki H, Ikeda K. Endoscopic mucosal resection and full thickness resection with complete defect closure for early gastrointestinal malignancies. *Endoscopy* 2001; 33(5): 437-9.
- 2) Narimiya N. Diagnostid and therapeutic use of infrared rays. *Dig Endosc* 2000; 12: 116-9.
- 3) 藤崎順子, 桂 俊司, 鳥居 明, 鈴木博昭. 内視鏡の洗浄・消毒における各種電解水の有用性と問題点. *消内視鏡* 2000; 12: 569-72.
- 4) 川崎優子. 嚥下機能障害患者における経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)を用いた経腸栄養法の効果に関する臨床病理学的研究. *慈恵医大誌* 2000; 115: 807-13.
- 5) 池田圭一. 早期消化管悪性腫瘍に対する内視鏡的全層切除術(EFTR)および内視鏡的欠損部完全閉鎖術(ECDC)の開発に関する基礎的ならびに臨床的研究. *慈恵医大誌* 2000; 115: 787-97.
- 6) 荒川廣志. 上部消化管内視鏡検査における意識下鎮静法の循環・呼吸動態に及ぼす影響. *慈恵医大誌* 2000; 115: 799-806.
- 7) 二村浩史, 樫村弘隆, 佐野芳史, 柏木秀幸, 青木照明, 藤崎順子, 成宮徳親, 鈴木博昭. 赤外線内視鏡を用いたICGによるsentinel node navigation. *日消科会誌* 2001; 34(5): 520.
- 8) Matsuda K, Hawes R. EUS-FNA for Diagnosing Malignant Lymphnode Invasion. *消内視鏡* 2000; 12(3): 295-305.
- 9) 松田浩二. 米国における電子カルテの現状とデジタル内視鏡画像の融合. *消内視鏡* 2000; 12(10): 1415-21.
- 10) 小泉大樹. 消化器内視鏡治療におけるArdon Plasma Coagulator (APC)の応用に関する基礎的ならびに臨床的研究. *慈恵医大誌* 2000; 115: 687-702.
- 11) 新井弥生, 池上雅博. Barrett上皮とBarrett腺癌の組織形態学的・粘液および免疫組織化学的検討. *慈恵医大誌* 2000; 115: 753-65.

II. 総説

- 1) Matsuda K, Hawes RH (Med Univ South Carolina). Fine-needle aspiration biopsy under endoscopy. *Dig Endosc* 2001; 13: 69-76.
- 2) 荒川廣志, 佐々木巖, 川村統勇, 鈴木博昭. 意識下鎮静法と術中モニタリング. *消内視鏡* 2000; 12: 668-9.
- 3) 日野昌力, 角谷 宏, 池田圭一, 内山勇二郎, 炭山和毅, 倉持 章, 荒川廣志, 増田勝紀, 鈴木博昭. 癌性食道狭窄, 気管支瘻に対するステント療法の進歩—メタリックステントの有用性—. *臨消内科* 2000; 15: 821-9.
- 4) 藤崎順子, 鈴木博昭. EUSによる早期胃癌の深達度診断. *消内視鏡* 2000; 12(6): 734-5.
- 5) 角谷 宏, 日野昌力, 池田圭一, 内山勇二郎, 増田勝紀, 鈴木博昭. 超音波内視鏡下臍仮性嚢胞ドレナージ術. *消内視鏡* 2000; 12: 339-44.
- 6) 内山勇二郎, 日野昌力, 松田浩二, 角谷 宏. 癌性疼痛に対する超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック術. *日臨* 2001; 59(4): 621-5.
- 7) 藤崎順子. EUSによる早期胃癌の深達度診断. *消内視鏡* 2000; 12: 6.
- 8) 藤崎順子, 鈴木博昭. 早期胃癌深達度診断におけるEUSおよび3D-EUS—EMR適応拡大におけるm癌, sm癌深達度診断の限界—. *消化器科* 2000; 30(5): 572-80.
- 9) 角谷 宏, 鈴木博昭. 食道静脈瘤の診断基準・病型分類・重症度. *内科*. *内科* 2000; 85(6): 1094-6.

III. 学会発表

- 1) Fujisaki J, Arai Y. Esophago-gastric carcinoma EMR and EUS. The first EUS Workshop. Taipei, Apr.
- 2) 藤崎順子, 鈴木博昭, 池上雅博. <超音波内視鏡は病理診断にどこまで迫れるか> 高周波細径プローブによる早期胃癌深達度診断上の良性, 悪性変化の診断限界.

- 第59回日本消化器内視鏡学会総会。京都，5月。
- 3) 角谷 宏，鈴木博昭。〈胆膵疾患における先進的内視鏡的治療手技〉超音波内視鏡 (CDEUS) 下膵仮性嚢胞穿刺ドレナージの実際。第59回日本消化器内視鏡学会総会。京都，5月。
 - 4) 角谷 宏，日野昌力，鈴木博昭。食道静脈瘤におけるカラードブラ超音波内視鏡を用いた門脈血行分析—再発との関連も含めて—。第7回日本門脈圧亢進症学会総会。東京，9月。
 - 5) 成宮徳親，鈴木博昭。食道静脈瘤例の胃壁内血行マップ—赤外線電子内視鏡による観察—。第7回日本門脈圧亢進症学会総会。東京，9月。
 - 6) 日野昌力，角谷 宏，鈴木博昭。CD-EUS からみた門脈血行マップ。第7回日本門脈圧亢進症学会総会。東京，9月。
 - 7) 角谷 宏，鈴木博昭。超音波内視鏡 (CD-EUS) 下膵嚢胞穿刺ドレナージ術の治療成績。第60回日本消化器内視鏡学会総会。神戸，10月。
 - 8) 池田圭一，角谷 宏，鈴木博昭。総胆管結石に対する内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) と内視鏡的乳頭切開術 (EST) の比較検討—randomized control trial—。第60回日本消化器内視鏡学会総会。神戸，10月。
 - 9) 橋本博子，穴見美佳，藤崎順子。シアノアクリレートを使用した上部消化管壁構造の実験的検討。第60回日本消化器内視鏡学会総会。神戸，10月。
 - 10) 増田勝紀。癌性消化管癌に対するレーザー照射法の有用性。第21回日本レーザー医学会総会。東京，11月。
 - 11) 望月恵子，藤崎順子，鈴木博昭。上部消化管癌深達度診断における3DEUSの有用性。第71回日本消化器内視鏡学会関東地方会。千葉，12月。
 - 12) 桂 俊司，藤崎順子，鈴木博昭，池上雅博。未分化型早期胃癌に対するEMRの適応拡大の検討。第71回日本消化器内視鏡学会関東地方会。千葉，12月。
 - 13) 千葉井基泰，藤崎順子，鈴木博昭。超音波内視鏡下穿刺によるGISTの診断および手術適応に関する検討。第71回日本消化器内視鏡学会関東地方会。千葉，12月。
 - 14) 千葉井基泰，藤崎順子，鈴木博昭。新型Bioplar Snare (B-WAVE)の有用性。第70回日本消化器内視鏡学会関東地方会。東京，6月。
 - 15) Matsuda K, Kim CY¹⁾, Hadzijahic N¹⁾, Wallace MB¹⁾, Hoffman BJ¹⁾, Van Velse A¹⁾, Sahai AV¹⁾, Patel RS¹⁾, Eloubeidi MA¹⁾, Etemad R¹⁾, Hawes RH¹⁾ (¹⁾Med Univ South Carolina). Preliminary experiences of three-dimensional endoscopic ultrasonography (EUS) in the United States. Digestive Disease Week. Orlando, May.
 - 16) 成宮徳親。診療と研究のトピックス 出血の治療

—粘膜下血管構築からみた胃出血内視鏡治療のコツ。第36回日本腹部救急学会総会。小倉，3月。

- 17) 荒川廣志，常喜真理，藤崎順子，成宮徳親，鈴木博昭，二村浩史，樫村弘隆，佐野芳史，柏木幸幸，青木照明。赤外線内視鏡を用いた Sentinel Node Navigation の基礎的検討。第73回日本胃癌学会総会。金沢，3月。
- 18) 成宮徳親，藤崎順子。Sentinel lymph node navigation surgery を行う上での近赤外光によるリンパ節観察の有用性。第73回日本胃癌学会。金沢，3月。
- 19) 藤崎順子。強酸性水，アルカリ水を用いた内視鏡洗浄の有用性について。機能水研究会。東京，11月。

IV. 著 書

- 1) 藤崎順子，鈴木博昭。早期胃癌深達度診断におけるEUSおよび3D-EUS—EMR 適応拡大におけるm癌，sm癌深達度診断の限界。寺野 彰，山中恒夫。消化管超音波診断の進歩。東京：メディカルレビュー社，2000。p. 59-68。
- 2) 藤崎順子，鈴木博昭。早期胃癌内視鏡治療。鈴木博昭。消化器病セミナー78：消化器内視鏡治療：適応と手技の基本。東京：へるす出版，2000。p. 123-32。
- 3) 角谷 宏。食道胃静脈瘤に対するカラードブラ超音波内視鏡 (CDEUS) 診断。山中恒夫責任編集，村田洋子，吉田行雄。消化器内視鏡 New Procedure 消化管。東京：メジカルビュー社，2000。p. 44-5。

V. その他

- 1) 鈴木博昭，荒川廣志。質疑応答 Q and A 上部消化管内視鏡検査時の胃粘膜櫛状発赤。日医新報2000；3978：103-4。
- 2) 田代健一，鈴木 裕，増田勝紀，湯橋崇幸，鈴木博昭，青木照明。胃癌術後再発による空腸狭窄に対し経皮内視鏡的小腸胃瘻造設術と拡張型金属ステント留置を施行し社会復帰した1例。Gastroenterol Endosc 2000；43：25-30。
- 3) 荒川廣志，鈴木博昭。意識下鎮静法一忘れるべからず7項目。消内視鏡2001；13(4)：528-9。
- 4) 鈴木博昭。特別講演 内視鏡診療の質改善。慈恵医大柏病年報2001；8(1)：1-3。
- 5) 鈴木博昭。内視鏡医であって欲しくないこんなヒト。消内視鏡2001；13(4)：555。

歯 科

教授：田辺 晴康 口腔外科学，顎発育，口腔修復
助教授：杉崎 正志 口腔外科学，顎関節疾患
助教授：伊介 昭弘 歯科学，口腔解剖
助教授：五百蔵一男 口腔外科学，口腔腫瘍
(町田市民病院へ出向)

研究概要

I. 顎関節症有痛患者の疼痛強度と心理面との関係—順序回帰分析結果—

一般に急性痛は心理学的に不安や苦悩と切り離すことが困難であり，慢性痛では抑うつ，身体的先入概念，身体制限，睡眠障害や絶望感を含んだ複雑な苦悩の要素を有している。このことは，痛みの評価が痛み強度のみを評価するのではなく，痛みを有する患者個人の多軸評価が必要であることを示している。そのため顎関節症の疼痛評価には身体評価以外に心理評価を含める必要性が示唆されているが，その妥当性は確認されていない。本研究の目的は顎関節症有痛患者の疼痛強度と不安，抑うつとの関連性を明確にし，身体と心理の2軸評価の必要性を評価することである。

1998年2月から1年間の新患者7,543名に施行した口腔顔面領域疾患患者の心理調査で，回答の同意が得られた5,567名を対象とした。本研究でははじめに上記回答対象群から，VAS値が0でなかった1,977名（歯科有痛患者）のVAS値のヒストグラムを作成し，そのピークを用いてモード分類した。顎関節症患者の疼痛強度と抑うつおよび不安との関連の調査では上記回答対象群より，顎関節症患者（1,135名）で痛みを訴えた患者（578名）を選択し，不安，抑うつの検査にはHospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いた。統計学的検定には，疼痛VAS値，日本語版歯科用マギル疼痛質問票の感覚的表現数，情動的表現数，およびHADSの不安および抑うつを確信および健常域に分けて主成分分析（プロマックス回転）を行った。また疼痛強度に不安と抑うつがどの程度に影響を及ぼしているかを調べるために，順序回帰分析（主効果）を用い，従属変数にVAS値のモード分類を，因子に不安と抑うつの健常および確診域分類を用いた。なお，順序回帰分析では検査項目に完全回答した396名を対象とした。その結果VAS値のヒストグラムのピークは15mm，50mmおよび100mmの3カ所に認め

られ，VAS=1-39，40-84および85以上の3段階にモード分類（以後VAS3=1, 2, 3と表記）が可能であった。主成分分析の結果，不安と抑うつが心理要因として，VAS値，感覚的表現数および情動的表現数が疼痛強度として選択された。順序回帰分析では抑うつの健常および確診域に有意差を認め，抑うつレベルが健常域である推定確率は，VAS3=1では0.38（ $p=0.001$ ），VAS3=2では0.57（ $p=0.275$ ），VAS3=3では0.049で，オッズ比はそれぞれ0.60，1.34，0.05であったすなわちVAS3分類では抑うつが確診域にあるオッズ比は有意にばらついており，疼痛強度と心理状態は別個に評価（2軸評価）する必要性が示された。

II. 咬筋組織内ヘモグロビン動態の性差に関する研究

顎関節症における筋性疼痛のメカニズムとして咀嚼筋内の虚血と代謝産物の蓄積が考えられている。さらに女性は男性に較べ筋痛の訴えが多いことが報告されている。そこで咀嚼筋の筋血流量の性差を明らかにするために健常者（男性10名，女性11名）の安静時の咬筋の酸化ヘモグロビン(OXHb)，還元ヘモグロビン(deOXHb)，酸素飽和度(StO₂)，総ヘモグロビン(THb)を3波長近赤外分光計を用いて非侵襲的に測定した。なお，StO₂，THb(OXHb+deOXHb)は計算にて求めた。その結果，StO₂以外の計測項目すべて男性は女性より有意に高値を示した。これより咀嚼筋血流量の性差は，筋痛発現に影響すると思われる，性差の重要な因子と考えられた。

III. 下顎骨病変に対するMultidetector-array-CTの診断学的検討

Multidetector-array-CTが臨床に応用され，口腔外科領域でも多用されている。今回私達は「SOMATOM PLUS4 Volume Zoom」（シーメンス社）の下顎骨病変に対する信頼性の検討を読像教育前後で比較した。対象を下顎骨病変12症例の下顎管上壁及び頬舌側の皮質骨の吸収消失とし，手術所見をゴールドスタンダードとした。観察者は当科歯科医師2名，読影は2回行わせ，2回目の実地直前に読影教育を行い読影させた。評価は“有”，“無”の2値データとし，診断テストを2×2分割表より求めた。その結果，教育後は下顎管上壁の吸収において感度94%，特異度75%，精度87%，有効度1.65であり，頬舌側皮質骨の吸収においては感度75%，特異度87%，精度83%，有効度1.62であった。教育前の結果と比較し，頬舌側皮質骨の吸収において感度のみ

変化が見られなかったが、その他の診断テストは上昇がみられた。

IV. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) に対する Prosthetic Mandibular Advancement (PMA) の重症度別治療効果について

現在、当科では閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) に対し、口腔内装置 (Prosthetic Mandibular Advancement (PMA)), すなわち夜間に下顎骨を前方位に固定し、舌根沈下を防止することにより中・下咽頭の開大をはかる) を用いている。しかし、軽症群から重症群全ての患者にこの治療効果が認められるわけではない。そこで、OSAS を重症度別に分類し、PMA の効果を判定した。対象は平成 10 年 7 月から平成 12 年 9 月までにいびきや無呼吸を主訴に当科受診した 200 例中、終夜ポリソムノグラフィ (終夜 PSG) に同意が得られた 48 例であり、終夜 PSG を PMA 装着前後に施行し、比較検討した。重症度分類に際しては無呼吸低呼吸指数 (AHI) は既存の分類 (1 群: $AHI \leq 5$, 2 群: $5 < AHI \leq 15$, 3 群: $15 < AHI \leq 30$, 4 群: $30 < AHI$) を、動脈血酸素飽和度が 90% 以下となる時間の割合 ($90\% > SpO_2$), 深睡眠の割合 (% stage 3+4) は四分位分類を用いた。有意差検定にはノンパラメトリック Wilcoxon の符号付き両側順位検定を用いた。その結果、AHI はいびき症群以外のすべての群において有意な改善を認められたが、PMA 装着後の AHI が 20 以上の症例が各群 1 例づつ計 4 例 (25%) 認められ、PMA 単独治療の限界が示唆された。また、 $90\% > SpO_2$ の全ての群において PMA により悪化した症例が多く認められたことから無呼吸は軽減されても努力性呼吸が残存している可能性が示唆された。% stage 3+4 の結果より、重度な睡眠障害(呼吸障害によるものに限る) においては PMA の効果が認められるが、軽度なものに関してはかえって悪化する可能性が示唆された。以上の結果より睡眠呼吸障害の総合的改善には PMA 以外の治療法の併用を考慮すべきであると考えられた。

V. 顎骨切除患者の機能回復に関する臨床

顎骨切除後の口腔機能の回復に腸骨ブロックと金属プレートの併用で顔面の形態の回復と機能改善をはかってきた。

さらに近年、移植骨への人工歯根の応用がみられるようになり、咀嚼の回復がはかられてきている。一方、移植骨の人工歯根は移植骨感染のリスクがあるため、私たちは、健常部顎骨に人工歯根を応用して

咀嚼を回復する方法を検討している。

「点検・評価」

顎関節症患者の疼痛評価については、身体的要因以外に心理的要因の存在がいわれてきた。しかしその妥当性が不明であったことより今回の研究を行い、2 軸評価の必要性が示されたと考えられる。

MDCT の下顎骨病変に対する診断テストを読像教育前後で行い、教育の必要性を客観的に示すことができた。

OSAS 患者は最近増加している。本患者への PMA 治療を重症度別に比較した結果、PMA 単独治療の限界が示され、POS を満足できる結果ではなかった。さらに症例を増加して、詳細な研究を必要とする。

顎関節症患者の筋痛のメカニズムとして、咀嚼筋の虚血と循環ヘモグロビンの低下に原因があるとする仮説の下に研究をしてきた。今回の研究で、健常者咬筋組織血流には性差があることが明かにされたが、痛みとの直接的関連は示されておらず、さらに研究を続ける必要がある。

今までは顎運動、顔面の審美性について手術後の口腔修復が行われてきたが、咀嚼改善を早期にできるよう人工歯根が利用されるようになった。われわれも高度先進医療申請をめざして努力中であり、また、早期に咀嚼機能が改善されるように人工歯根の適用内容について検討している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kino K¹⁾, Shibuya T¹⁾, Yoshitake H¹⁾, Amagasa T¹⁾ (Tokyo Medical and Dental Univ), Yonezu H (Tokyo Dental Coll), Sugisaki M. Instrument for lateral release in temporomandibular joint hypomobility. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 89: 398-401.
- 2) 杉崎正志, 伊介昭弘, 金 英声, 田辺晴康. 顎関節症患者における上関節腔内麻酔後の時間経過が疼痛評価に及ぼす影響. 日口腔外会誌 2000; 46(7): 423-9.
- 3) 杉崎正志. 痛みの評価. 日歯評論 2000; 694: 107-17.

II. 総 説

- 1) 関口奈穂子, 杉崎正志. 神経損傷. 日歯評論 2001; 61(3): 66-7.

III. 学会発表

- 1) 辻野正久, 鈴木 茂, 渡辺宏樹, 権 宅成, 五百歳一男, 田辺晴康. 口蓋に発生した epithelial-myoepithelial carcinoma の一例. 第 169 回日本口腔外科学会関東地方会. 入間郡茂呂山町, 4 月.
- 2) Ikai A, Sugisaki M, Kim YS, Tanabe H. Sex differences in hemoglobin oxygenation state of the resting human masseter muscle. 3rd International Congress on Orofacial Pain and Temporomandibular Disorders. Seoul, May.
- 3) 児玉純子, 田辺晴康, 杉崎正志, 伊介昭弘, 渡辺裕三, 林 勝彦, 大堀恭裕, 関口奈穂子. 20 年経過した下顎頭を含む下顎再建の 1 例. 第 54 回日本口腔科学会総会, 東京, 5 月. [日口腔科会誌 2000; 49(6): 541]
- 4) 新家 充, 関口奈穂子, 杉崎正志, 林 勝彦, 伊介昭弘, 田辺晴康, 戸崎光宏. 下顎骨病変に対するマルチスライス CT の診断学的検討. 日本歯科放射線学会第 5 回画像診断臨床大会, 東京, 5 月. [歯放線 2000; 40(2): 180]
- 5) Hayashi K, Sekiguchi N, Sugisaki M, Ikai A, Tanabe H. Clinical apply of multidetector-array-CT for mandibular lesion. The 4th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. Cheju, June.
- 6) 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 石川高行¹⁾, 和気裕之¹⁾, 小宮山高之¹⁾, 天笠光雄¹⁾ (東医歯大), 宮岡 等 (北里大). 口腔顎顔面領域疾患患者における痛みの表出と不安, 抑うつとの関係. 第 41 回日本心身医学会総会, 東京, 6 月.
- 7) 杉崎正志. (学術奨励賞受賞講演)顎関節症における加圧疼痛閾値の臨床評価 第 4 報: 個人内有痛側, 無痛側の比較. 第 13 回日本顎関節学会総会, 福岡, 6 月.
- 8) 青山 繁¹⁾, 木野孔司¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 小林明子¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 小宮山高之¹⁾, 川口雅子¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 工藤英仁¹⁾, 竹内良成¹⁾, 天笠光雄¹⁾ (東医歯大), 杉崎正志, 伊介昭弘, 江里口彰 (開業) 顎顔面領域の疾患における加圧疼痛閾値の定量的検討 第 1 報 新たな加圧疼痛計の試作と正確性の検討. 第 13 回顎関節学会総会. 福岡, 6 月.
- 9) 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 石川高行¹⁾, 小宮山高之¹⁾, 和気裕之¹⁾, 天笠光雄¹⁾ (東医歯大), 田辺晴康, 宮岡 等 (北里大). 顎関節症有痛患者の心理面と疼痛との関係 第 1 報 共分散構造分析結果. 第 13 回顎関節学会総会, 福岡, 6 月.
- 10) 杉崎正志, 木野孔司¹⁾, 三澤あ弥, 伴 幸子, 石川高行¹⁾, 天笠光雄¹⁾ (東医歯大), 田辺晴康, 宮岡 等 (北里大). 顎関節症有痛患者の疼痛強度と心理面との関係一順序回帰分析結果一. 第 13 回日本顎関節学会総会. 福岡, 6 月.
- 11) 来間恵里, 鈴木 茂, 三澤あ弥, 渡辺宏樹, 渡辺裕三. 下顎骨に生じた広範な骨腫の 1 例. 第 87 回成医学会第三支部例会. 東京, 6 月.
- 12) 杉崎正志. (公開シンポジウム)新しい歯科医療(再生歯学と新技術)の最前線を解説する 顎関節症の治療. 平成 12 年度文部省科学研究費, 研究成果公開促進費「研究成果公開発表 (B)」。東京, 8 月.
- 13) 石川高行¹⁾, 松田博夫 (国立精神・神経センター武蔵病院), 伴 幸子, 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 天笠光雄¹⁾ (東医歯大). 下顎限界運動の fMRI による検討. 第 13 回臨床 MR 脳機能研究会. 東京, 8 月.
- 14) 関口奈穂子, 杉崎正志, 林 勝彦, 伊介昭弘, 田辺晴康, 戸崎光宏, 福田国彦. 下顎骨病変 MDCT における画像診断教育について. 第 117 回成医学会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2000; 115(6): 629-30]
- 15) 伊介昭弘, 林 勝彦, 杉崎正志, 田辺晴康. 周辺性歯原性扁平上皮腫の一例. 第 45 回日本口腔外科学会総会. 千葉, 10 月. [日口腔外会誌 2000; 46(13): 1056-2000]
- 16) 渡辺宏樹, 五百歳一男, 鈴木 茂, 林 勝彦, 権 宅成, 田辺晴康. 全身転移をきたした小唾液腺原発腺房細胞癌の 1 例一長期間間注化学療法を行った症例一. 第 45 回日本口腔外科学会総会. 千葉, 10 月. [日口腔外会誌 2000; 46(13): 922]
- 17) 渡辺裕三, 田辺晴康, 林 勝彦, 宿澤恵理, 杉崎正志. 下顎骨に発生した類骨骨腫の 1 例. 第 45 回日本口腔外科学会総会. 千葉, 10 月. [日口腔外会誌 2000; 46(13): 1053]
- 18) 伴 幸子, 杉崎正志, 来間恵里, 田辺晴康. 入院患者の術後鎮痛剤要求に関するロジスティック回帰分析. 第 45 回日本口腔外科学会総会. 千葉, 10 月. [日口腔外会誌 2000; 46(13): 1020]
- 19) 山口雅庸¹⁾, 依田知久¹⁾, 佐々木貴子¹⁾, 斉藤美香¹⁾, 高原幸恵¹⁾, 平野浩彦¹⁾ (東京都老人医療センター), 杉崎正志, 小泉智也 (開業). 陳旧性顎関節脱臼を非観血的に整復しえた脳梗塞患者の一例. 第 45 回日本口腔外科学会総会. 千葉, 10 月. [日口腔外会誌 2000; 46(13): 1006]
- 20) 福本 裕¹⁾, 阿部一樹¹⁾, 鈴木康之¹⁾, 滝川幸生¹⁾, 重松司朗¹⁾, 羽田裕二¹⁾, 岩本昌平¹⁾ (都立府中病院), 杉崎正志. 顔面神経麻痺を伴った非復位性関節円板後方転移の一例. 第 45 回日本口腔外科学会総会, 千葉, 10 月. [日口腔外会誌 2000; 46(13): 1007-8]
- 21) 藤田善教¹⁾, 渡辺千秋¹⁾, 福本英樹¹⁾ (国立水戸病院), 斉藤 力 (東歯大), 杉崎正志. 歯性側頭部膿瘍に継発した顎関節強直症の一例. 第 45 回日本口腔外科学会総会. 千葉, 10 月. [日口腔外会誌 2000; 46(13): 1073]
- 22) 田辺晴康, 杉崎正志, 林 勝彦, 児玉純子. 20 年経過した下顎頭を含む下顎再建の 1 例. 第 270 回東京歯

科大学学会総会。千葉，11月。

- 23) 杉崎正志。(特別講演)咀嚼筋の血流と痛み。第1回口腔顔面痛懇談会。大阪，11月。
- 24) 佳久真之，黒田昌崇，伊介昭弘，田辺晴康。当科における下顎骨頸部骨折の処置について。第5回日本頭部顔面外傷研究会。東京，11月。
- 25) 宿澤恵理，渡辺宏樹，来間恵里，三澤あ弥，渡辺裕三，鈴木 茂。開窓療法を行った高齢者のエナメル上皮腫の一例。第88回成医学会第三支部例会。東京，12月。
- 26) 千葉幸子，杉崎正志，田辺晴康，千葉伸太郎，森山寛，高橋康郎(神経研究所附属・睡眠呼吸障害クリニック)。閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する口腔内装置の治療効果。第26回睡眠呼吸障害研究会。東京，2月。

IV. 著 書

- 1) 杉崎正志。顎関節症の診断・治療 最前線。高木亨。デンタルフロント：一新しい歯科医療に向けて一。東京：デンタルフォーラム，2000。p. 80-106.

V. その他

- 1) Ikai A, Hayashi K, Sugisaki M, Tanabe H. Odontogenic fibromyxoma extending to the maxillary sinus: report of a case. Asian J Oral Maxillofac Surg 2000; 12: 63-7.
- 2) 杉崎正志。顎関節症物語 わかっていること，いないこと 基礎的な問題で一。日歯評論 2000; 61(2): 181-3.

輸 血 部

助教授：星 順隆 輸血管理学，小児造血細胞治療

研 究 概 要

I. 輸血医療に関する仕事

平成11年1月に発生した横浜市立大学附属病院の患者取り違い事故を発端としてリスク管理が強調され，輸血部門にとっても安全を保証する院内システムの確立が重要課題となった。平成12年5月に中央棟へ移転し，自動検査機器および，新機構の成分採血装置が導入された。新しい場所と新しいシステムの元で従来通りの安全を保証するために時間を要した1年であった。主要テーマとして取り組んでいる自己血輸血の推進は人的問題により大きく進展することは無かった。

1) 自己血輸血

自己血輸血の適応拡大のために安全性および有用性の検討を進めている。しかしながら，管理する医師不足に加え看護婦の配属がなかったために，実績は伸びなかった。

小児に対する自己血輸血の評価では，小児外科領域の対象症例が激減した一方，心臓外科領域で，手術適応時期が早まったのに伴って，3～4歳の術前貯血が増加した。安全性を確認しながら対象をさらに拡大し，2歳まで対象年齢を引き下げること検討している。

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。従来より凝集法による試験管検査で行われていた血液型や交差適合試験を，カラム法を用いる全自動検査に変更した。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するための研究を継続中である。

3) 輸血とインフォームドコンセントの推進

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厚生省の班会議においても種々の調査が行われた。これに合わせて，当院におけるICの問題点を調査した。患者は医師の説明により輸血のリスクをほぼ理解しているものの，同意に際しては医師にまかすしかないとの考えでサインしていること，手術後に実際に実施した輸血についての詳しい説明を望んでいることなどが判明した。この結果をもとに同意書と説明文の改訂を計画

し、検討を重ねた。自己血輸血におけるICの問題点を48回日本輸血学会総会で星が報告した。

4) I & Aの実施

日本輸血学会I & A委員会委員長に、星が任命され、実施に向けて準備段階にはいった。輸血の安全を保証する方法の一つとしてI & Aは期待されているが、全国的な規模でI & Aを実施するには解決しなくてはならない問題が山積みされているが、手始めにインスペクターの教育プログラムを作成し、講習会を平成13年2月に開催した。また、

II. 造血細胞治療に関する仕事

1) 末梢血幹細胞移植

平成12年4月に幹細胞移植の一法として、同種末梢血幹細胞移植が健保適応となり、悪性リンパ腫を中心に、肺癌、乳癌、卵巣癌などへ適応が拡大されている。さらに、ミニ移植が行われるようになり、末梢血幹細胞採取や保存法の標準化を各科と協力し検討している。

2) 臍帯血幹細胞移植

公的臍帯血バンクが稼働しだしたのに伴い、移植施設として登録した。臍帯血採取は血縁間のみ産婦人科の協力を得て、採取保存することにした。星は東京臍帯血バンクの医療判定委員として協力体制の構築を継続すると共に、日本赤十字社中央血液センター臍帯血バンクの運営委員として、外部からの適正対応に関与している。

III. 造血細胞治療センター（骨髄移植センター）

非血縁骨髄移植を能率的安全に施行するために、輸血部内にデータセンターを設け、成績の検討を行っている。その結果を例会を開催して骨髄移植の普及に努めている。新病棟に無菌病棟（26床）が開設され、移植数の大幅増を期待したが、運用方法が固まらなかったために前年度より減少してしまった。

「点検・評価」

輸血部は病院の中央診療部門に属する。最も大きな仕事が、輸血の安全を保証することである。その点では、施設全体が転居したにも係らず大きなトラブルなく1年が経過したの事は十分評価できると思う。しかしながら、大学の一員として研究業績が上らなかったことは大いに反省している。

輸血部所属の2名の医師が相次いで変わったことと、業務が造血細胞治療（6H病棟の管理）への関与が主体となり、自己血輸血の担当者が確保できな

かったことが、研究の進展を阻害してしまった。

一方、星は総説および著書の分担執筆で、輸血医療と造血細胞治療の啓蒙に努めたことは、多少評価できると考える。自己評価は目標達成率50%とする。

研究の充実には、人の確保が欠かせない。次年度は造血細胞、移植部門ともマンパワーの蓄積に勤め、先進医療にチャレンジする所存である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Toyoda Y (Kanagawa Children's Med Cent), Manabe A (Univ Tokyo), Tsuschida M (Ibaraki Children's Hosp), Hanada R (Saitama Children's Med Cent), Ikuta K (Yokohama City Univ), Okimoto Y (Chiba Children's Hosp), Ohara A (Toho Univ), Ohkawa Y (Tokyo Med Dent Univ), Mori T (Keio Univ), Ishimoto K (Juntendo Univ), Sato T (Chiba Univ), Kaneko T (Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hosp), Maeda M (Nippon Med Sch), Koike K (Shinshu Univ), Shitara T (Gunma Children's Med Cent), Hoshi Y, Hosoya R (St Luke's International Hosp), Tsunematsu Y (National Children's Hosp), Bessho F (Kyorin Univ), Nakazawa S (Yamanashi Med Univ), Saito T (National Children's Med Res Cent) for the Acute Lymphoblastic Committee of the Tokyo Children's Cancer Study Group. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. J Clin Oncol 2000; 18(7): 1508-16.
- 2) Tsuchida M (Ibaraki Children's Hosp), Ikuta K (Yokohama City Univ), Hanada R (Saitama Children's Med Cent), Saito T (National Children's Med Res Cent), Isoyama K (Showa Univ), Sugita K (Dokkyo Med Coll), Toyoda A (Kanagawa Children's Med Cent), Manabe M (Univ Tokyo), Koike K (Shinshu Univ), Kinoshita A (Keio Univ), Maeda M (Nippon Med Sch), Ishimoto K (Juntendo Univ), Sato T (Chiba Univ), Okimoto Y (Chiba Children's Hosp), Kaneko T (Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hosp), Kajiwara M (Tokyo Med Dent Univ), Sotomatsu M (Gunma Univ), Hayashi Y (Univ Tokyo), Yabe H (Tokai Univ), Hosoya R (St Luke's International Hosp), Hoshi Y, Ohira M (National Cancer Cent), Bessho F (Kyorin Univ), Tsunematsu Y (National Children's Hosp), Tsukimoto I (Toho Univ), Nakazawa S (Yamanashi Med Univ) for the Tokyo Children's Cancer Study

Group. Long-term follow-up of childhood acute lymphoblastic leukemia in Tokyo Children's Cancer Study Group 1981-1995. *Leukemia* 2000; 14: 2295-306.

II. 総 説

- 1) 星 順隆. 激変する輸血医療. *日小児血液会誌* 2000; 14: 60-7.
- 2) 星 順隆. 特集 小児医療のリスクマネージメント輸血事故. *小児診療* 2001; 64(2): 198-201.
- 3) 土田昌宏(茨城県立こども病院), 斎藤友博(国立小児病院), 生田孝一郎(横浜市立大), 花田良二(埼玉県立小児医療センター), 気賀沢寿人(神奈川県立こども医療センター), 星 順隆, 細谷亮太(聖路加国際病院), 別所文雄(杏林大), 月本一郎(東邦大), 中澤眞平(山梨医科大学)(東京小児がん研究グループ), 日本における小児白血病のグループスタディー東京小児がん研究グループ(TCCSG)の組織と登録追跡システム. *小児外科* 2000; 32(8): 843-54.

III. 学会発表

- 1) 星 順隆, 牧 信子, 市場 保, 寺井久美子, 前田幸子, 堀 淑恵, 永原慶子, 長谷川智子, 永井高史. 術前貯血式自己血輸血におけるインフォームド・コンセントの問題点. 第48回日本輸血学会総会. 神戸, 5月. [*日輸血会誌* 2000; 46(2): 267]
- 2) 堀 淑恵, 寺井久美子, 畠山明希, 堀口新悟, 前田幸子, 内堀正美, 上村朋子, 永原慶子, 永井高史, 星 順隆. 自動輸血検査装置 ABS2000 の検討. 第48回日本輸血学会総会. 神戸, 5月. [*日輸血会誌* 2000; 46(2): 185]
- 3) 寺井久美子, 堀口新悟, 前田幸子, 長谷川智子, 永井高史. 感染症マーカー検査用コントロール血清の検討. 第49回日本臨床衛生検査技師学会総会. 那覇, 5月. [*医学検査* 2000; 49(4): 536]
- 4) 湯坐有希, 加藤陽子, 内山浩志, 星 順隆, 衛藤義勝. 胸腺原発フィラデルフィア染色体陽性非 Hodgkin リンパ腫の1例. 第42回日本小児血液学会. 大阪, 9月. [*日小児血液会誌* 2000; 14(4): 191]
- 5) 永井高史, 長谷川智子, 永原慶子, 上村朋子, 堀 淑恵, 前田幸子, 内堀正美, 堀口新悟, 寺井久美子, 星 順隆. 当院における輸血用血液廃棄減少への取り組み. 第112回日本輸血学会関東甲信越支部例会. 前橋, 9月.
- 6) 木下明俊(静岡赤十字病院), 生田孝一郎(横浜市立大), 土田昌宏(茨城県立こども病院), 花田良二(埼玉県立小児医療センター), 豊田恭徳(神奈川県立こども医療センター), 真部 淳(東京大), 沖本由理(千葉県立こども病院), 磯山恵一(昭和大学), 金子 隆(都立清瀬小児病院), 佐藤武幸(千葉大), 熊谷昌明(国立小児

病院), 外松 学(群馬大), 小原 明(東邦大), 梶原道子(東京医科歯科大), 野口 靖(成田赤十字病院), 菊地 陽(埼玉県立小児医療センター), 小池和俊(茨城県立こども病院), 矢部普正(東海大), 内山浩志(東京小児がん研究グループ). TCCSG L92-13 における DNA index の検討. 第42回日本小児血液学会. 大阪, 9月. [*日小児血液会誌* 2000; 14(4): 251]

- 7) 星 順隆. シンポジウム. 小児輸血研究会. 神戸, 5月.
- 8) 星 順隆. (シンポジウム) 小児血液成分採取の限界. アフェレーシス学会. 千葉, 6月.
- 9) 星 順隆. (講演) 輸血の過去, 現況, 将来の考察と展望. がんの子供を守る会講演. 東京, 6月.
- 10) 星 順隆. (講演) 輸血医療の現況と将来. 慈恵大学附属病院小児科血液腫瘍外来患者家族懇談会. 東京, 7月.
- 11) 星 順隆. (講演) 輸血医療とリスク管理. リスクマネージメント講演会. 東京, 7月.
- 12) 星 順隆. (講演) 輸血. 2000年日本つばき協会定例フォーラム in 東京. 東京, 7月.
- 13) 星 順隆. (講演) 新生児と小児輸血の問題点. 都臨床検査技師 輸血検査研究班例会. 東京, 9月.
- 14) 星 順隆. (講演) 妊婦および新生児への輸血. 2000年度マイクロタイピングシステム全国区ユーザー会. 東京, 10月.
- 15) 星 順隆. (講演) 「I & A」(輸血療法の視察と点検). 第2回富山県輸血懇話会. 富山, 11月.
- 16) 星 順隆. (シンポジウム) 小児の自己血. 第27回日本低温医学会総会. 東京, 11月.
- 17) 星 順隆. (講演) 小児自己血, 末梢血幹細胞採取の問題点. 第17回自己血輸血研修会. 仙台, 12月.
- 18) 星 順隆. (講演) コーディネーターブラッシュアップ研修会. ドナー安全委員会報告. 京都, 12月.
- 19) 星 順隆. シンポジウム. バンク公開シンポジウム. 東京, 2月.
- 20) 星 順隆. (講演) 長期保存 CPDA の話題. 第14回日本自己血輸血学会総会ランチョンセミナー. 大津, 3月.

IV. 著 書

- 1) 星 順隆. 輸血のインフォームド・コンセント. 池田久實編. 輸血医療におけるリスク管理. 東京: エフ・コピント・富士書院, 2000. p. 47-60.
- 2) 星 順隆. 輸血療法. 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, 2001. p. 97-111.

V. その他

- 1) 星 順隆. 講演会 輸血. のぞみ 2000; 11: 2-4.

- 2) 星 順隆, 第 23 回日本造血細胞移植学会 ワークショップ「ドナーの安全確保」, Medical Tribune 2001 ; 34(2) : 10.
- 3) 星 順隆, 輸血(講座・血液), つばさ 2001 ; 32 : 30-43.
- 4) 星 順隆, ドナーの安全をさらに高めるために, 日本骨髓バンクニュース 2001 ; 18 : 8-9.
- 5) 星 順隆, I & A(輸血療法の視察と点検), 第 2 回富山県輸血懇話会講演記録誌 2000 : 18-31.

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
<small>(病理学講座より出向)</small> | 人体病理学 : 特に腎・泌尿器の病理 |
| 助教授 : | 福永 真治
<small>(病理学講座より出向)</small> | 人体病理学 : 特に軟部腫瘍と産婦人科の病理 |
| 助教授 : | 鈴木 正章
<small>(病理学講座より出向)</small> | 人体病理学 : 特に泌尿生殖器・乳腺の病理 |
| 助教授 : | 酒田 昭彦
<small>(病理学講座より出向)</small> | 人体病理学 : 特に肝とリンパ網内系の病理 |
| 講 師 : | 加藤 弘之
<small>(病理学講座より出向)</small> | 人体病理学と外科病理学 |
| 講 師 : | 清川 貴子
<small>(病理学講座より出向)</small> | 臨床病理学 : 特に産婦人科病理 |

研 究 概 要

一般に病理学研究は「病の理法」の究明を主とする面と「病理診断」を旨とする実践病理学の面の二面があり, 一方が他方を片手間に行うことは無理ばかりでなく, 現実の姿を見ると殆ど不可能にすら思える。研究は個々人の関心の在り方と究明心の勁さに依存するだけに現実の文字通りの個々人の“business”の実態と如何様な相関があるのか考量すべき課題が大きい。この点, 本邦最大の病棟数を誇る本学での研究の在り方が更めて検討され, それを問うことは今後増々重要性を増していくであろう。

本学病理部の研究は四部門で各々の専門領域を有する病理医の関心と活動によって内容が決定されている。本年も各自の専門領域での研究が目立つ。しかし一方では症例報告など日常の診療活動に基づいた業績も注目されよう。また上記の理法と実践とをlinkさせようとする研究も試みられている。また腎高血圧内科, 泌尿器科, 呼吸器外科など臨床医との共同研究も増えつつある。

I. 四病院病理部の研究業績と点検・評価

A. 本院(西新橋)病理部

河上は肺癌の臨床病理学的調査を今年の主題とした。その一つは 1) 発癌部位の確定と肺癌の組織分類法の新たな提唱を試みた。第二は呼吸器外科との共同研究で, 2) 胸膜構制の在り方を各年齢層の正常胸膜の連続標本を作成して観察・復構した。前者は従来の現象論的アリストテレス分類学に依拠したWHO分類の腺癌—扁平上皮癌—大細胞癌—小細胞

癌の別から生体組織の系統・個体発生の脱分化の在り方に依拠した部位一組織型の二名法の妥当性を確認できた。後者は静脈リンパ管層を挟む内外弾性板の構成確認とその静脈 varicous change とリンパ路退縮の加齢変容を見出した。これにより弾性板によって実質と胸膜中皮層を分けた従来の3水準のP判定の不適性を指摘し5水準のJ(慈大)分類を提唱した。

鈴木は画像診断に必要な泌尿器系腫瘍の病理、泌尿器・男性生殖器の早期癌・境界病変の鑑別、諸臓器の腫瘍報告フォーマットの統一案の作成などに独創性を発揮した。

清川は内膜増殖巣の前癌性に関する研究、卵巣腫瘍の分類を中心に研究した。

「点検・評価」

中央棟への移転と環境整備に多忙な一年であったが連続切片の観察と言う time consuming な時間を捻出するのに困難した。しかし日本肺癌学会から本研究に関する原稿執筆の依頼がきた。鈴木は腫瘍報告 format に関する研究は学会でも関心がもたれている。清川はその活動により外部からの講演依頼が多い。

B. 青戸病院病理部

酒田は次の研究内容で大きな認識の深化を得た。1) 肝改築過程におけるC型肝炎ウイルスの肝内分布について: In situ hybridization 法と免疫組織化学法により検索した結果、HCV-RNA と HCV 抗原の分布状況は多様で、門脈周囲域を除いて特異的とはいえず、HCV の分布が直接肝改築に関係している可能性は低いと思われた。2) 肝改築過程における再生結節内の流入・流出血管配置と肝細胞再配列の関係: 三次元コンピュータ画像解析の結果、再生結節における肝細胞配列が流入・流出血管配置に依存することから、再配列現象は実質内灌流状況への適応と考えられた。

遠藤は G-CSF 産生肉腫を臨床病理学的に検討した。今まで、上皮性 G-CSF 産生悪性腫瘍(甲状腺癌・胆嚢癌・子宮頸癌・子宮内膜癌・肺癌)について検索してきたが、今回、横紋筋肉腫・平滑筋肉腫・悪性線維性組織球腫・脂肪肉腫等の非上皮性 G-CSF 産生悪性腫瘍を対象に、臨床経過を含む細胞所見、組織所見、免疫組織化学所見について検討した。

「点検・評価」

1) HCV の分布については、特異的所見が得られなかったため、さらに方法論を含めて検討が必要で

ある。2) 肝改築問題を適応の観点からさらに検討することは意味があると思われる。3) C-CSF の光顕的検討をこれまで行ってきたが、今後は電顕的検討を加える予定である。

C. 第三病院病理部

多数の英文論文の発表、採用の多い福永の業績は次の如くである。

1) 卵巣の子宮内膜症における内膜間質細胞の平滑筋細胞化生の頻度、その意義、卵巣腫瘍との関係について臨床病理学的に検索した。2) 臨床的、また病理組織学的診断の困難なことが多い妊娠12週以下の早期の部分胎状奇胎について臨床病理学的検索を行った。3) 婦人科領域における軟部腫瘍について臨床病理学的検索を行った。

野村は卵巣粘液性癌を非浸潤性、微小浸潤性、浸潤性に分類して各々の生物学的態度を検討し、その分類の意義を示した。

「点検・評価」

症例数の少ない comprehensive study では、やはり分子生物学的な手段がないと検索に限界を感じる。また他施設との共同研究が必要と思われる。また野村にとっては昨年は3年がかりで纏めた「間質浸潤の有無、程度により分類した卵巣粘液性腺癌の臨床病理学的研究」を Cancer 誌に発表する事が出来、満足のいく年であった。

D. 柏病院病理部

移植腎の研究では本邦第一人者の山口の研究梗概はミトコンドリア (Mt) 異常症での細胞死を臓器障害から観察し、そこにアポトーシスが関係するか検討した。

Pearson 症候群、Kearns-Sayer 症候群各1例と MELAS2 例及び MIDD (Maternal inherited diabetic deafness) 2 例で腎生検2例3材料と剖検4例の心、脾、骨格筋、腎を検索材料として Mt, MIB-1 (Ki-67), P53, Bcl-2, Bcl-x, Bax, Caspase-3 及び Single strand DNA に対する抗体で、SAB 或いは ENVISION 法を用い免疫組織化学的に検討した。

結果は、Mt では大型、顆粒状の陽性細胞を示し、実質細胞や血管壁に認め、心筋はびまん性であり、骨格筋、脾及び腎では散在性を示した。Bax は Mt に類似し、陽性を示したが、MIB-1 (Ki-67) と P53 は陰性で、Bcl-2 と Bcl-x は弱陽性で陽性分布もかなり少なかった。Caspase-3 及び apoptosis の陽性細胞を稀に認め、細胞死の現象も窺われた。

成人腎例で遠位尿管上皮に Mt の増生がモザイ

ク状に見られ、年齢に伴い近位上皮、血管内皮、間質細胞にも目立ち、糸球体硬化と間質線維化が進むと思われる。

小児腎例では既に腎障害が進展し、残存尿管上皮を含む腎構成細胞に Mt の異常な増生を認めた。心や骨格筋では Mt 増生に伴い萎縮、消失及び間質は線維化し、徐々に瀰漫性に及ぶと思われる。脾では小葉間導管から介在部上皮の Mt 増生がモザイク状に出現し、小葉の高度萎縮と導管上皮の過形成や嚢胞化に進展していた。

Mt 異常症では Mt の染色性と局在や程度が各臓器で異常な状態を示し、臓器の萎縮や障害の原因となっていると思われ、年齢と共に進展して見られた。Mt の陽性所見に類似して Bax の陽性所見を示し、Mt の外膜制御の異常状態を示唆し、caspase-3 や apoptosis 陽性細胞を稀に認め、アポトーシスによる細胞死から臓器萎縮へに至る進展に関与していると考えられ、この種の臓器障害に Bax 関連の細胞傷害が関係すると思われる。

「点検・評価」

上記の解析を深めようとするほど形態検査の分野でもウイルス、DNA を含む特定物質の同定のための検出法や PCR、ISH 法の必要性を感じている。既にこれらは病理分野では必須となっているので早急な整備が望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukunaga M. Smooth muscle metaplasia in ovarian endometriosis. *Histopathology* 2000; 36: 348-52.
- 2) Fukunaga M. Intravenous tufted angioma. *APMIS* 2000; 108: 287-92.
- 3) Fukunaga M. Adenomyosis with a sex cord like stromal element. *Pathol Int* 2000; 50: 336-9.
- 4) Fukunaga M. Atypical solitary fibrous tumor of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 164-8.
- 5) Fukunaga M. Early partial hydatidiform mole: prevalence, histopathology, DNA ploidy, and persistent rate. *Virchows Archv* 2000; 437: 180-4.
- 6) Fukunaga M. Mucinous endometrial adenocarcinoma simulating microglandular hyperplasia of the cervix. *Pathol Int* 2000; 50: 541-5.
- 7) Fukunaga M. Kaposi's sarcoma-like pyogenic granuloma. *Histopathology* 2000; 37: 192-3.
- 8) Kato H, Suzuki M, Ushigome S. Angiomyofibroblastoma of the vagina: a case report. *Jikeikai Med J* 2000; 47(4): 251-9.
- 9) Nomura K, Aizawa S, Ushigome S. Carcinosarcoma of the liver. Report of an autopsy case with review of the literature and histogenetic consideration. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(6): 888-90.
- 10) Nomura K, Aizawa S. Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary. A clinicopathologic analysis of 40 cases. *Cancer* 2000; 89(7): 1541-6.
- 11) Fujii S (Junntendo Uni), Yoshida M, Gonz ZX, Matumoto T, Hamano Y, Fukunaga M, Hruban RH, Gabrielson E, Shirai T. Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity. *Cancer Res* 2000; 60: 114-20.
- 12) Ishida H, Koyama I, Sawada T, Murakami T, Tojinbara T, Nakajima I, Tanabe K, Yamaguchi Y, Fuchinoue S, Toma H, Agishi T (Tokyo Women's Med Coll). Sialyl Lewis (CD15s) monitoring as a means to select antirejection therapy in patients with rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69(10): 2208-11.
- 13) Koike J, Yamaguchi Y, Horita S, Tanabe K, Fuchinoue S, Toma H, Agishi T (St. Marianna medical college and Tokyo Women's Medical College). Super long-term surviving two renal grafts with severe arteriosclerosis and glomerulosclerosis. *Clin Transplant* 2000; 14 (Suppl 3): 37-41.
- 14) Ohsawa I, Ohi H, Endo M, Fujita T, Fukatsu A, Yamaguchi Y (Nihon Univ). Histological restoration in an adult with membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 344-7.
- 15) Ohsawa I, Ohi H, Fujita T, Endo M, Ito T, Sawada U, Yamaguchi Y (Nihon Univ). Glomerular and extraglomerular immune complex deposits in a bone marrow transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(1): 15.
- 16) Onitsuka S, Tanabe K, Toma H, Yamaguchi Y (Tokyo Women's Med Coll). Mesangial proliferative glomerulonephritis with predominant mesangial IgG deposition in renal allograft. *Nephron* 2000; 86: 404-6.
- 17) Watanabe S, Yamaguchi Y, Hattori M, Chikamoto H, Matsumoto N, Suzuki T, Oonishi M,

- Horita S, Tokumoto T, Tanabe K, Shiraga H, Toma H, Ito K (Tokyo Women's Med Coll). A peculiar vacuolization in the the kidney transplant of the a child treated with tacrolimus. Clin Transplant 2000; 14 (Suppl 3): 30-2.
- 18) 九島巴樹, 国村利明, 藤沢英文, 福永真治. 子宮筋腫術後に発見された多発性平滑筋腫瘍の一例. 診断病理 2001; 18: 11780.
- 19) 本間隆志, 福永真治, 山田直子, 小林久仁子. 精巢ライディック細胞腫の一例. 日臨細胞会誌 2000; 39: 543-4.
- 20) 飯塚雄俊¹⁾, 田中 学¹⁾, 中里 豊¹⁾, 和賀政伸¹⁾, 関谷 透¹⁾ (社保大宮総合病院), 鈴木正章 ほか. 最近経験した小児クローン病の2例. 埼玉医会誌 2000; 35 (4): 471-3.
- 21) 山田直子, 福永真治, 野村浩一, 本間隆志, 小林久仁子. 自然尿中に腫瘍細胞が出現下膀胱内反性乳頭腫の一例. 日臨細胞会誌 2000; 39: 115-6.
- 22) 山根立樹, 加藤弘之, 古屋 徹, 中村 眞, 石井隆幸, 川村忠夫, 増田勝紀. 転移性十二指腸悪性悪性黒色腫の1例. 消内視鏡の進歩 2000; 56: 68-9.
- 23) 山根立樹, 加藤弘之, 中村 眞, 石井隆幸, 古屋 徹, 新谷 稔, 藤瀬清隆, 川村忠夫, 小林正之, 増田勝紀, 戸田剛太郎. 食道の打ち抜き様潰瘍と下部腸管の多発性アフタがみられたベーチェット病疑診の1例. 治療 2001; 83: 183-6.
- 24) 山下晃徳, 内田 賢, 武山 浩, 吉田和彦, 鈴木正章, 山崎洋次. 自然退縮した異時両側乳癌の一例. 乳癌の臨 2000; 15(2): 217-21.
- Sarcomas. 23rd International Congress of the International Academy of Pathology. Nagoya, Oct. [Pathol Int 2000; 50(Suppl): A31]
- 2) 酒田昭彦, 武田淳史, 遠藤泰彦. 肝改築過程におけるC型肝炎ウィルスの肝内分布について. 第89回日本病理学会総会. 大阪, 4月. [日病理会誌 2000; 89(1): 225]
- 3) 酒田昭彦, 武田淳史, 遠藤泰彦. 肝改築過程における再生結節内の流入・流出血管配置と肝細胞再配列の関係. 第4回日本適応医学学会学術集会. 仙台, 7月. [適応医学 2000; 4(2): 39]
- 4) Fukunaga M. Atypical fibrous tumor. 23rd International Congress of the International Academy of Pathology. Nagoya, Oct.
- 5) Fukunaga M. Angiofibromyoblastoma. 23rd International Congress of the International Academy of Pathology. Nagoya, Oct.
- 6) Fukunaga M, Tokuda T, Ushigome S. Clinicopathologic study of early partial hydatidiform mole. 第89回日本病理学会. 大阪, 4月. [日病理会誌 2000; 89(1): 196]
- 7) Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Kato H, Umezawa S, Haruma S, Ishii S. A case of monoclonal gammopathy (IgG kapper) with membranous glomerulonephritis and adult Fanconi's syndrome. Monoclonal Gammopathies and the Kidney. Poitiers, Mar.
- 8) 野村浩一, 藍沢茂雄. 間質浸潤の有無・程度により分類した卵巣粘液性腺癌の臨床病理学的検討. 第89回日本病理学会. 大阪, 4月. [日病理会誌 2000; 89(1): 196]
- 9) 金網友木子, 加藤弘之, 山口 裕, 河上牧夫, 池本庸, 塩森由季子, 中島 研. 膀胱原発印環細胞癌の1例. 第117回成医会. 東京, 9月. [慈恵医大誌 2000; 115(5): 607]
- 10) 加藤弘之, 鈴木正章, 宮沢義夫, 山口 豊, 猪俣 出, 牛込新一郎. 腹腔外副腎外褐色細胞種の臨床病理学的検討. 第89回日本病理学会総会. 大阪, 4月. [日病理会誌 2000; 89(1): 298]
- 11) 鈴木正章, 河上牧夫, 原田 徹, 金網友木子, 二村聡, 小峯多雅. 骨髄移植後の剖検例の解析. 第89回日本病理学会総会. 大阪, 4月. [日病理会誌 2000; 89(1): 298]
- 12) Harada T, Kawakami M, Suzuki M, Kiyokawa T, Miyazawa Y, Komine T. The outcome of the patients of lung cancer. 23rd International Congress of the International Academy of Pathology. Nagoya, Oct. [Pathol Int 2000; 50(Suppl): A199]
- 13) 河上牧夫, 鈴木正章, 清川貴子, 宮沢善夫, 原田 徹,

II. 総 説

- 1) 福永真治. 主に成人に発生する良性筋線維芽細胞性腫瘍. 病理と臨 2000; 18: 102-9.
- 2) 福永真治. Micropapillary serous carcinoma. 病理と臨 2000; 18: 415-8.
- 3) 福永真治. 絨毛性疾患の病理 Up-to-date. 日婦腫瘍会誌 2000; 18: 139-43.
- 4) 山口 裕. 腎疾患病理学をめぐる最近のトピックス. 現代医療 2001; 33 (1): 213-8.
- 5) 本田一穂(東京女子医科大学), 山口 裕. 腎生検1一尿細管・間質病変. 腎と透析 2001; 50(1): 6-10.
- 6) 本田一穂(東京女子医大), 山口 裕. 腎生検2一血管病変. 腎と透析 2001; 50(2): 138-42.
- 7) 本田一穂(東京女子医大), 山口 裕. 腎生検3一糸球体病変. 腎と透析 2001; 50(3): 274-8.

III. 学会発表

- 1) Endo Y, Miyazawa Y, Fukunaga M. Clinicopathological Study of G-CSF Producing

小峯多雅. 腸管の形態変容に関する研究. 第 117 回成医学会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2000 ; 115(6) : 641]

- 14) 河上牧夫, 原田 徹, 宮沢善夫, 鈴木正章, 斉藤祐二, 塩谷尚志ほか. 肺癌発生と肺実質樹系との関係について. 第 41 回日本肺癌学会総会. 東京, 11 月. [日肺癌会誌 2000 ; 40(5) : 501]
- 15) 秋葉尚志, 佐藤修二, 山崎洋次, 原田 徹, 鈴木正章, 河上牧夫ほか. 胸膜の基本構成と肺癌の胸膜進展に関する評価について. 第 41 回日本肺癌学会総会. 東京, 11 月. [日肺癌会誌 2000 ; 40(5) : 501]
- 16) 河上牧夫, 鈴木正章, 清川貴子, 宮沢善夫, 原田 徹, 小峯多雅ほか. Fabry 病における物質沈着分析一剖検例を通しての考察一. 第 6 回日本リポドーシス研究会. 東京, 11 月.
- 17) 鈴木正章, 清川貴子, 宮沢善夫, 原田 徹, 小峯多雅, 河上牧夫ほか. ムコ多糖代謝異常症 (Hurler-Scheie 症候群) の一剖検例. 第 6 回日本リポドーシス研究会. 東京, 11 月.
- 18) 満山喜宣, 吉川哲矢, 野尻卓也, 衛藤 謙, 佐藤慶一, 石橋由朗, 柳沢 暁, 鈴木正章, 河上牧夫, 池上雅博, 青木照明. 肝外門脈閉塞を伴った S 状結腸静脈瘤の一手術例. 腹部救急学会. 北九州, 3 月. [日腹部救急医学会誌 2001 ; 21 : 452]

V. その他

- 1) 福永真治. (教育講演) 絨毛性疾患の病理 Up to date. 第 29 回日本産婦人科腫瘍学会. 名古屋, 7 月.
- 2) 福永真治. (特別講演) 絨毛性疾患の臨床病理. 第 84 回北海道支部病理交見会. 札幌, 11 月.
- 3) 福永真治. (特別講演) 婦人科領域の軟部腫瘍. 第 13 回婦人科病理研究会. 倉敷, 12 月.

総合医科学研究センター

DNA 医学研究所

所長 大野典也

遺伝子治療研究部門

教授：衛藤 義勝 小児科学，先天性代謝異常症，遺伝子治療
講師：大橋 十也 小児科学，先天性代謝異常症，遺伝子治療

研究概要

I. 遺伝性疾患に対する遺伝子治療法の開発

本年度は神経幹細胞，間葉系幹細胞など組織幹細胞に関して将来遺伝病の治療に応用可能か否かを検討するために準備的研究を行った。神経幹細胞はマウス小脳より単離された細胞株とヒト胎児脳より単離された細胞株を用いた。両細胞をマウスの脳室内に移植したところ4時間後には脳実質内に細胞は移行した。移植1週間では脳実質の広範囲に移植細胞が認められた。ヒト神経幹細胞を移植した場合も同様の結果であった。骨髄細胞は自己の細胞が採取可能である点と採取が簡単である点で利点がある。本年度は骨髄より採取した間葉系幹細胞を神経細胞への分化を試み成功した。今回の基礎実験より，これらの細胞が遺伝病の神経障害治療に有力であることが判明した。

II. Wilms 腫瘍合併奇形症候群の病態

細胞分裂時の染色体数維持機構は正しく遺伝情報を伝えるのに欠かすことのできない重要な機構である。この機構の破綻は，減数分裂でおきればダウン症などの trisomy 症候群や流産を引き起こし，有糸分裂でおきれば癌を引き起こす（染色体数不安定性）。私は小児科在籍時に，染色体数不安定性を示すまれな Wilms 腫瘍合併奇形症候群をみつけ，本症では紡錘糸形成チェックポイントとよばれる染色体数維持機構に異常があることを，世界で最初に報告した。これにより Wilms 腫瘍に関与する新しい紡錘糸チェックポイントに係る腫瘍抑制遺伝子の存在が示唆されると共に，紡錘糸チェックポイントと

脳・泌尿生殖器系の発生がリンクするという新しい可能性が示された。

III. 日本人の嚢胞性線維症患者における CFTR 遺伝子変異の解析

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) は cAMP 依存性の Cl⁻チャンネル CFTR をコードする遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患であり，コーカサス系白人種に好発するが，東洋人では発症頻度はきわめて低く，日本人 CF 症例における CFTR 遺伝子解析もこれまで殆ど行われていなかった。今年新たに2症例の CFTR 遺伝子変異を明らかにした。症例1は血縁関係のない日本人を両親にもつ1歳1ヶ月の CF 女兒患者であり，解析の結果これまでに世界で報告のない新しい2変異，M152R と 1540del10 の複合ヘテロ接合体であることが判明した。前者はエクソン4内の cDNA 587 番目の塩基 T → G への置換によるコドン 152 の Met → Arg への missense 変異，後者はエクソン10内の cDNA 1,540 番目から10塩基が欠失するために frameshift が起き，これ以後54番目のコドンが stop となる変異である。M152R に関しては MnlI による RFLP 解析から父親由来であり，一方 1540del10 は直接塩基解析から母親由来で，姉も同変異の健常ヘテロ接合体であることが明らかにされた。症例2は16歳の男子で，両親ともに血縁関係のない日本人。本症例はエクソン4に Q98R (cDNA 425 番目の塩基 A → G への置換によるコドン 98 の Gln → Arg への missense 変異)のほかには，コドンの置換を伴う変異は見られず，唯一エクソン1の5'-非翻訳領域にある cDNA 125 番目の塩基が G ではなく C である多型 (125C) を有していることから，これら2種の異常に基づく複合ヘテロ接合体であると判定された。125C は母親由来，Q98R は父親由来であることが確認された。Q98R はこれまで世界でフランス人の1症例が報告されているのみの極めてまれな変異である。

I. われわれは現在までに10数例の本邦 CF 患者

の原因遺伝子 CFTR 解析を行ない、新たに発見された変異を含む CFTR 遺伝子変異の状況を明らかにし、CF Genetic Analysis Consortium にこれら新変異を登録した。また平成 11 年度からは厚生省難治性肺疾患研究班の研究協力者として、わが国の CF の実態調査と、CFTR 変異の解析に参加し、着実に研究を進めている。

II. 細胞特異的に治療遺伝子を導入し、発現させることは遺伝子治療の究極の目標である。われわれの研究では *Cre/loxP* システムを組み込んだ制御-治療アデノウィルスベクターの二重感染により SCLC 細胞に特異的な遺伝子導入に成功し、今後の臨床応用の方向性を示すことができた。

III. 肺癌遺伝子治療臨床研究は、すでに 1999 年春より同一の臨床研究を開始した岡山大学および他 2 施設との共同研究であり、当学でも関係各部署の綿密な準備と優れた連携により実際の NSCLC 症例に対する遺伝子治療が実現した。

IV. 糖尿病への再生医療

糖尿病の新しい治療法の開発のため、再生医学的研究を行った。糖尿病で失われた膵ランゲルハンス島に代わりインスリンを分泌する代理細胞として、採取が容易で遺伝子移入などの体外操作も行いやすい間葉系前駆細胞の応用につき検討を進めた。体内に広く存在する細胞内ペプチダーゼ furin でプロインスリンのプロセッシングが可能な様に変異を行ったヒト・インスリン遺伝子を持つ組換えレトロウイルスを作成した。これを間葉系のマウス前脂肪細胞に感染させてインスリン分泌前脂肪細胞を樹立した。この細胞から分泌されるインスリン量は従来報告された肝細胞を代理細胞とする場合とほぼ同等であった。さらにこの細胞の分化を誘導したところ、10 倍近く増加した。さらに糖尿病マウスの腹腔内に移植したところ、効率よく血糖を下げる事が明らかとなった。以上のことから、間葉系幹細胞への遺伝子移入と分化誘導が糖尿病における代理細胞治療に有用であることを示唆した。

V. 卵巣癌、流産における KGF, KGFR の変化

ポジショナルクローニングで単離した KGF およびその受容体である KGFR の発現を卵巣癌症例、正常組織、流産絨毛、正常妊娠絨毛症例を用い PT-PCR、免疫組織学的検討した結果、卵巣癌組織、流産絨毛で KGF, KGFR とも高発現を示し、卵巣癌、流産の発生に KGF, KGFR が深く関与していることが示唆された。

VI. cDNA アレイを用いた卵巣癌の発現プロファイルの検討

卵巣癌手術検体の正常組織、がん組織を用い、9,121 種類の遺伝子の cDNA マイクロアレイ解析を行い、がん組織において 55 種の発現増強遺伝子、48 種類の発現減弱遺伝子を検出した。さらに漿液性卵巣がんおよび粘液性卵巣がんにおいて 116 種の遺伝子発現の変化を見いだした。またわれわれはシスプラチン感受性、耐性細胞株および卵巣がん化学療法剤耐性患者、感受性患者を選別し、500 種類の遺伝子について cDNA マクロアレイ解析を行い、68 種の遺伝子発現の変化を新たに見いだした。今後われわれは日本人、中国人の卵巣がんの化学療法剤感受性、耐性の診断、悪性度の診断、早期診断、予後の把握など、個人に適した治療法の選択に寄与できる cDNA チップまたはフィルターを開発する予定である。

VII. 子宮内発育遅延 (IUGR) 胎盤におけるアポトーシスの検討および発現プロファイルの検討

IUGR 胎盤において p53, bcl-2, BAX, caspase 3, 8, cytokeratin fragment について免疫組織学的検討を行い、アポトーシスの関与を検討している。さらに Discordant twin のそれぞれの胎盤から RNA を抽出し、555 遺伝子の cDNA マクロアレイを行い、癌抑制遺伝子、細胞周期調節遺伝子、アポトーシスに関与する 7 遺伝子がスクリーニングされ、症例を増やしこれらの遺伝子について検討している。

VIII. 糸球体腎炎の遺伝子治療

今回我々は造血幹細胞を自己複製、分化能を維持したままレトロウイルスを用いて遺伝子を導入し、これを移植することにより骨髄を改変し遺伝子担体細胞を持続的に供給するシステムの開発に成功した。このシステムを用い抗炎症性サイトカインを導入したところ抗糸球体基底膜抗体誘発腎炎の進行が約 4ヶ月にわたって抑止された。現在ヒト臍帯血が造血幹細胞の source として用いることが可能か検討している。

IX. 原発性肝細胞癌に対する腫瘍選択的遺伝子導入法の開発

我々は遺伝子治療における遺伝子導入方法の開発の重要性に着目し研究を進めてきた。特に肝への遺伝子導入法の開発に重点を置き研究を行い、原発性肝細胞癌への腫瘍選択的遺伝子導入を目標とした腫

瘍塞栓物質併用経動脈的遺伝子導入法の実験的検討において非常に良好な結果を得ている。

X. 膀胱癌における FGFR 3 遺伝子変異についての研究：膀胱癌における遺伝性疾患

thanatophoric dysplasia (TD) の原因遺伝子 FGFR 3 の遺伝子変異を PCR-RFLP, -SSCP 法を用いて解析した。遺伝子変異は 81 例中 25 例 (30.9%) に認められ、その遺伝子変異は low grade, low stage 腫瘍に起こる頻度が高く、膀胱癌において FGFR 3 遺伝子変異が癌の進展を抑制する役割がある可能性が示唆された。

XI. CD40 リガンド Ex vivo 遺伝子導入による膀胱癌免疫遺伝子治療の研究

CD40 リガンド *ex-vivo* 遺伝子導入による膀胱癌に対する抗腫瘍効果について研究した。マウス膀胱癌細胞にレトロウィルスベクターを用いて CD40L *ex vivo* 遺伝子導入をおこなった。CD40L 発現腫瘍細胞を皮下移植する事で異所に移植した親株に対する抗腫瘍効果が観察された。これらの結果から膀胱癌に対する CD40L 遺伝子導入による免疫遺伝子療法で膀胱癌の再発を予防する可能性が示唆された。

「点検・評価」

2000 年度の当部門での出来事としてまずあげられるのは部門長である衛藤教授を中心に慈恵大学はじめての遺伝子治療を行ったことである。いままでは本邦では移植、細胞治療、遺伝子治療など最先端医学は国公立大学および施設で行われることが多かったが、北海道大学、東京大学、岡山大学、東北大学について本学で行われたわけである。今後も当部門としては積極的に最先端治療の臨床応用にチャレンジしてゆきたい。

研究面では本年度も多岐に渡る疾患についての遺伝子治療法の検討が行われた。都立神経研、大阪市立大学などとの共同研究も順調に進み論文という形で発表できた。今後も積極的に学外との共同研究を続けるつもりである。

本年度より種々の幹細胞を用いた再生医療に向けてのプロジェクトを開始し、まだ発表できる段階ではないが基礎データを積み重ねている。

研究業績

I. 原著論文

1) Watabe K, Sakamoto T, Ohashi T, Kawazoe Y, Oyanagi K, Takeshima T, Inoue K, Eto Y, Kim SU.

Adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor to injured adult motoneurons. Hum Cell 2001; 14(1): 7-15.

- 2) Akiyama M, Kawame H, Ohashi H, Tohma T, Ohta H, Shishikura A, Miyata I, Usui N, Eto Y. Functional disomy for Xq26.3-qter in a boy with an unbalanced t(X;21)(q26.3;p11.2) translocation. Am J Med Genet 2001; 99(2): 111-4.
- 3) Ida H, Rennert OM, Kobayashi M, Eto Y. Effects of enzyme replacement therapy in thirteen Japanese paediatric patients with Gaucher disease. Eur J Pediatr 2001; 160(1): 21-5.
- 4) Yagi T, Jikihara I, Fukumura M, Watabe K, Ohashi T, Eto Y, Hara M, Maeda M. Rescue of ischemic brain injury by adenoviral gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor after transient global ischemia in gerbils. Brain Res 2000; 885(2): 273-82.
- 5) Tusda M, Kitasawa E, Ida H, Eto Y, Owada M. A newly recognized missense mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome. Eur J Pediatr 2000; 159(11): 867.
- 6) Hamano S, Tanaka M, Kawasaki S, Nara T, Horita H, Eto Y, Kohno S. Regional specificity of localized cortical lesions in West syndrome. Neurol 2000; 23(3): 219-24.
- 7) Suzuki Y, Isogai K, Teramoto T, Tashita H, Shimozawa N, Nishimura M, Asano T, Oda M, Kamei A, Ishiguro H, Kato S, Ohashi T, Kobayashi H, Eto Y, Kondo N. Bone marrow transplantation for the treatment of X-linked adrenoleukodystrophy. J Inher Metab Dis 2000; 23(5): 453-8.
- 8) Sakamoto T, Watabe K, Ohashi T, Kawazoe Y, Oyanagi K, Inoue K, Eto Y. Adenoviral vector-mediated GDNF gene transfer prevents death of adult facial motoneurons. Neuroreport 2000; 11(9): 1857-60.
- 9) Sugama S, Bingham PM, Wang PP, Moss EM, Kobayashi H, Eto Y. Morphometry of the head of the caudate nucleus in patients with velocardiofacial syndrome (del 22q11.2). Acta Paediatr 2000; 89(5): 546-9.
- 10) Ohashi T, Yokoo T, Iizuka S, Kobayashi H, Sly WS, Eto Y. Reduction of lysosomal storage in murine mucopolysaccharidosis type VII by transplantation of normal and genetically modified macrophages. Blood 2000; 95(11): 3631-3.
- 11) Futagawa Y, Okamoto T, Ohashi T, Eto Y. Efficiency of adenovirus-mediated gene transfer

- into hepatocytes by liver asanguineous perfusion method. *Res Exp Med* 2000 ; 199(5) : 263-74.
- 12) Mochizuki H, Joh K, Matsuyama N, Imadachi A, Usui N, Eto Y. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with Prader-Willi syndrome. *Clin Nephrol* 2000 ; 53(3) : 212-5.
 - 13) Morokawa N, Iizuka S, Tanano A, Katsube A, Muraji T, Eto Y, Yoshimura K. Severe cystic fibrosis in a Japanese girl caused by two novel CFTR (ABCC7) gene mutations: M152R and 1540del10. *Hum Mutat (Online)* 2000 ; 15(5) : 485.
 - 14) Martin G¹⁾, Nemoto M, Gelman L¹⁾, Geffroy S¹⁾, Najib J¹⁾, Fruchart JC¹⁾, Rovens P¹⁾, de Martinville B¹⁾, Deeb S (Univ Washington), Auwerx J¹⁾ (Institut Pasteur). The human fatty acid transport protein-1 (SLC27A1; FATP-1) cDNA and gene: organization, chromosomal localization, and expression. *Genomics* 2000 ; 66(3) : 296-304.
 - 15) Meirhaeghe A¹⁾, Martin G¹⁾, Nemoto M, Deeb S (Univ Washington), Cotel D¹⁾, Auwerx J¹⁾, Amouyel P¹⁾, Helbecque N¹⁾ (Institut Pasteur). Intronic polymorphism in the fatty acid transport protein 1 gene is associated with increased plasma triglyceride levels in a French population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20(5) : 1330-4.
 - 16) Saito M, Okamoto A, Takakura S, Shinozaki H, Yasuhara T, Isonishi S, Ohtake Y, Ochiai K, Tanaka T. Allelic imbalance and mutations of the PTEN gene in ovarian cancers. *Int J Cancer* 2000 ; 85 : 160-5.
 - 17) Takakura S, Kohno T, Shimizu K, Ohwada S, Okamoto A, Yokota J. Somatic mutations and genetic polymorphisms of the PPP1R3 gene in patients with several types of cancer. *Oncogene* 2000 ; 19 : 836-40.
 - 18) Sakamoto M, Toyozumi T, Kikuchi Y, Okamoto A, Nakayama H, Aoki D, Yamamoto K, Hata H, Sugishita T, Tenjin Y. Telomerase activity in gynecological tumors. *Oncology Rep* 2000 ; 7 : 1003-9.
 - 19) Ono K, Tanaka T, Kitahara O, Kihara C, Okamoto A, Ochiai K, Takagi Y, Nakamura Y. Identification by cDNA microarray of genes involved in ovarian carcinogenesis. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 5007-11.
 - 20) Takano H, Okamoto A, Fukushima K, Ochiai K, Tanaka T. Low specificity of cytokeratin 19 mRNA expression in the peripheral blood cells from patients with ovarian tumors. *Oncology Rep* 2000 ; 7 : 1023-5.
 - 21) Tagashira M, Kitagawa T, Isonishi S, Okamoto A, Ochiai K, Ohtake Y. Mithramycin represses MDR1 gene expression in vitro, modulating multi-drug resistance. *Biol Pharm Bull* 2000 ; 23 : 926-9.
 - 22) Tagashira M, Kitagawa T, Nozato N, Isonishi S, Okamoto A, Ochiai K, Ohtake Y. Two novel C-glycosides of aureolic acid repress transcription of the MDR1 gene. *Chem Pharm Bull* 2000 ; 48(4) : 575-8.
 - 23) Takakura S, Kohno T, Manda R, Okamoto A, Tanaka T, Yokota J. Genetic alterations and expression of the protein phosphatase 1 genes in human cancers. *Int J Oncol* 2001 ; 18 : 817-24.
 - 24) Shinozaki H, Okamoto A, Shimizu K, Saito M, Yokota J, Ochiai K. Absence of p51 alteration in human ovarian cancer. *Int J Oncol* 2001 ; 18 : 549-52.
 - 25) Yamamoto K, Okamoto A, Isonishi S, Ochiai K, Ohtake Y. A Novel gene CRR9, which was up-regulated in CDDP-resistant ovarian tumor cell line, was associated with apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 280 : 1148-54.
 - 26) Teramoto S, Hamano S, Ito K, Chiba H, Eto Y. Successful effect of TRH-T treatment and evaluation by SPECT for an influenza encephalopathic patient with persistent disturbance of consciousness. *No To Hattatsu* 2000 ; 32(4) : 363-5.
 - 27) Shiba H, Okamoto T, Futagawa Y, Yanagisawa S, Aoki T. The possibility of gene transfer to hepatocellular carcinoma using lipiodol. *Jikeikai Med J* 2000 ; 47 : 113-20.
 - 28) 佐藤修二, 山下 誠, 鈴木英之, 秋葉直志, 吉村邦彦, 山崎洋次. 血清 CA19-9 が著明な高値を呈した肺腺癌の 1 例. *日呼外会誌* 2000 ; 14(4) : 529-33.
 - 29) 吉村邦彦, 飯塚佐代子, 諸川納早, 衛藤義勝, 中田 紘一郎. DPB として加療され経過中に呼吸不全にて死亡した cystic fibrosis の 1 例. *Ther Res* 2000 ; 21(8) : 1876-8.

II. 総 説

- 1) Eto Y, Ohashi T. Gene therapy/cell therapy for lysosomal storage disease. *J Inherit Metab Dis* 2000 ; 23(3) : 293-8.
- 2) Yokoo T, Ohashi T. Transplantation-based gene therapy for inflammatory disease: focus on glomerulonephritis. *Current Gene Therapy* 2001 : 1227-35.
- 3) 衛藤義勝. 先天性代謝異常症. *日医新報* 2000 ;

3957: 27-32.

- 4) 衛藤義勝, 大野京子, 筑野真理. Apert 症候群. 日臨 2000; 別冊神経症候群 III: 568-70.
- 5) 衛藤義勝, 大野京子, 筑野真理. Pfeiffer 症候群. 日臨 2000; 別冊神経症候群 III: 577.
- 6) 大橋十也. 先天代謝異常症に対する遺伝子治療. 神経研究の進歩 2001; 45(1): 104-10.
- 7) 吉村邦彦. 肺疾患の遺伝子治療. 呼吸と循環 2000; 48(8): 815-28.
- 8) 佐々木敬. 治療へのアプローチ, インスリン製剤一開発と治療法の進歩. 日内会誌 2000; 89(8): 54-60.
- 9) 岡本愛光, 篠崎英雄, 落合和徳, 田中忠夫. P16INK4a と p19ARF(p14ARF). 細胞培養工学 2001; 27: 14-8.
- 10) 岡本愛光, 梅原永能, 種元智洋, 落合和徳. ヘルペスウイルス, パピローマウイルス. 血・免疫・腫瘍 2001; 6: 53-60.

III. 学会発表

- 1) Ida H, Eto Y. Effects of enzyme replacement therapy or bone marrow transplantation in 16 Japanese pediatric patients with Gaucher disease. The 6th International Symposium on Mucopolysaccharidosis and Related Disease. Minneapolis, May.
- 2) Ohashi T, Yokoo T, Kobayashi H, Sly WS, Eto Y. Reduction of lysosomal storage in sly mouse by transplantation of genetically modified CD18/CD11b positive cells. The 8th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, Sept.
- 3) Kobayashi M, Ida H, Eto Y. Maintenance dosage efficacy of enzyme replacement therapy in 13 Japanese pediatric patients with Gaucher diseases. The 8th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. Cambridge, Sept.
- 4) 井田博幸, 小林正久, 伊東 建, 衛藤義勝. 日本人小児ゴーシェ病 1 型 13 例の酵素補充療法の長期治療成績. 第 43 回日本先天代謝異常学会. 東京, 10 月.
- 5) 沈勁松, 渡部和彦, 大橋十也, 衛藤義勝. 組換えアデノウイルスの脳室内投与による新生仔期 Twitcher mouse の遺伝子治療の試み. 第 43 回日本先天代謝異常学会. 東京, 10 月.
- 6) 沈勁松, 渡部和彦, 大橋十也, 衛藤義勝. Twitcher mouse 由来の培養シェワン細胞の不死化株の樹立. 第 43 回日本先天代謝異常学会. 東京, 10 月.
- 7) 小林博司, 大橋十也, 谷 英樹, 松浦善治, 渡部和彦, 衛藤義勝. バキュロウイルスを用いた哺乳類細胞神経系への遺伝子導入. 第 43 回日本先天代謝異常学会. 東京, 10 月.
- 8) 沈勁松, 大橋十也, 衛藤義勝. 組換えアデノウイルス脳室内投与による新生仔期 Twitcher mouse の遺伝子治療. 第 6 回日本リポドーシス研究会. 東京, 11 月.
- 9) Yoshimura K, Katsube A, Iizuka S, Morokawa N, Tanano A, Muraji T, Eto Y. Severe cystic fibrosis in a Japanese girl was caused by two novel CFTR gene mutations M152R and 1540del10. American Thoracic Society 2000 International Conference. Toronto, May.
- 10) Yoshimura K, Iizuka S, Anzai C, Morokawa N, Tanabe O, Kojima A, Nakata K, Eto Y. Diffuse panbronchiolitis is closely associated with mutations of the CFTR gene. American Thoracic Society 2000 International Conference. Toronto, May.
- 11) Kojima A, Morokawa N, Tanabe O, Anzai C, Eto Y, Yoshimura K. Suppression on growth of lung cancer cells by adenovirus-mediated gene transfer of the human FHIT gene. American Thoracic Society 2000 International Conference. Toronto, May.
- 12) 児島 章, 諸川納早, 青木 薫, 安斎千恵子, 衛藤義勝, 吉村邦彦. 肺癌細胞に対するアデノウイルスベクターを用いた FHIT 遺伝子導入. 第 38 回日本肺癌学会総会. 東京, 11 月.
- 13) 諸川納早, 児島 章, 安斎千恵子, 青木 薫, 衛藤義勝, 田井久量, 吉村邦彦. ProGRP promoter と Cre/loxP system を用いた肺小細胞癌の遺伝子治療の基礎研究. 第 38 回日本肺癌学会総会. 東京, 11 月.
- 14) 山前浩一郎, 佐々木敬, 藤本 啓, 根本昌実, 衛藤義勝, 田嶋尚子. 脂肪細胞の *ex vivo* 遺伝子操作によるインスリン分泌. 第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月. [日本糖尿病学会誌 2000; 43 (suppl.): 189]
- 15) 根本昌実, 佐々木敬, 山前浩一郎, 藤本 啓, 衛藤義勝, 田嶋尚子. インスリン抵抗性状態における Fatty acid transport protein 4 を介した脂肪酸代謝異常. 第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月. [日本糖尿病学会誌 2000; 43(suppl.): 243]
- 16) 藤本 啓, 佐々木敬, 山前浩一郎, 根本昌実, 衛藤義勝, 田嶋尚子. Cell engineering による異所性インスリンの細胞内輸送. 第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会. 名古屋, 5 月. [日本糖尿病学会誌 2000; 43 (suppl.): 189]
- 17) Shinya M, Okamoto A, Saito M, Tanaka T. Lectin-PCR-SSCP method for fetal DNA analysis from maternal blood. 10th International Conference Prenatal Diagnosis and Therapy. Barcelona, June.

- 18) Okamoto A. Genetic alterations in ovarian cancer. NIH Special Lecture (invited). Bethesda, Sept.
- 19) Okamoto A, Takano H, Saito M, Isonishi S, Ochiai K, Tanaka T. Low specificity of cytokeratin 19 mRNA expression in the peripheral blood cells from patients with ovarian tumors. XVI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. Washington D.C, Sept.
- 20) 木村高弘, 鈴木英明, 大橋十也, 浅野晃司, 清田 浩, 衛藤義勝, 大石幸彦. 尿路上皮腫瘍における FGFR 3 遺伝子変異の臨床病理学的意義. 第 117 回成医学会. 東京, 10 月.

IV. 著 書

- 1) 衛藤義勝. ムコ多糖症, ムコリピドーシス. 今日の治療指針. 第 12 版. 東京: 医学書院, 2000. p. 146-7.

悪性腫瘍治療研究部門

教授: 大野 典也 (兼任)	悪性腫瘍の遺伝子細胞療法
助教授: 銭谷 幹男 (兼任)	肝臓病学, 肝疾患の細胞生物学
講師: 山田 順子	血液学, 分子腫瘍学
講師: 菊池 哲郎	脳腫瘍の治療, 分子生物学
講師: 本間 定 (兼任)	肝臓病学, 腫瘍免疫学

研究概要

I. 腫瘍細胞と樹状細胞の融合細胞を用いた腫瘍免疫療法の基礎的研究

樹状細胞は最も強い抗原提示細胞と考えられており, 悪性腫瘍に対する免疫療法への応用が期待されている。我々はこれまで樹状細胞と腫瘍細胞を融合させた融合細胞を用いて, その抗腫瘍効果を確認してきた。本年度は融合細胞で誘導される抗腫瘍免疫の機序を解明する目的で研究を進めた。消化管腫瘍を自然発症する APC1309 マウスに融合細胞を投与すると消化管腫瘍に対し予防, 治療効果が認められた。この抗腫瘍免疫の担い手は腫瘍細胞を特異的に認識する液性抗体 (IgG1) であり, 細胞性免疫の関与はない。一方, 肝腫瘍を自然発症する加齢 C3H マウスで融合細胞療法を施行すると腫瘍の発生を抑制するが, そのエフェクター細胞はマクロファージだった。また, BALB/c マウス由来の移植肝癌 BNL を用いた実験では NK 細胞が関与していた。このように腫瘍細胞やマウスの系統により抗腫瘍免疫のメカニズムは異なっている。融合細胞療法は, 腫瘍抗原がヘルパー T 細胞に効果的に提示され, 抗体の誘導やマクロファージ, NK 細胞といった既存の免疫反応を活性化して抗腫瘍効果を発揮させると考えられた。一方, 融合処理の意義を考える目的で, マウス脳腫瘍モデルを用い樹状細胞と照射腫瘍細胞との腫瘍内投与による抗腫瘍効果を調べている。両者の併用で生存期間は延長しており, 現在検討を進めている。

II. 融合細胞を用いた腫瘍免疫療法の臨床的研究

臨床的研究として樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞ワクチンの臨床治験 (平成 11 年 1 月学内倫理委員会承認) を継続している。患者自己腫瘍細胞を樹立または初代培養し放射線照射後, 末梢血由来樹状細胞との融合に使用した。安全性に関しては, 37°C 台の

発熱と腫瘍出血の増量が生じたが、他に重篤な有害事象は認めなかった。治療効果として、自覚症状の改善、癌性腹水の減少、腫瘍マーカーの低下、一年以上にわたる長期不変 (long NC)、画像診断上の縮小が観察された。免疫反応の成立を示唆する所見として、delayed type hypersensitivity 様の皮膚反応や、末梢血単核球に強い抗腫瘍活性の誘導が認められた例があった。しかし、治癒や部分寛解と判断できる症例は無く、治療効果として充分ではない。特に、高度進行例や化学療法併用例では反応しないことが多く、適応症例の選別やサイトカインの併用が必要と考えられた。現在 Th1 免疫反応を誘導するインターロイキン 12 との併用を検討している。

III. 樹状細胞を用いた自己免疫性肝炎モデルマウスの肝障害発生機序の研究

高分化型肝癌細胞 Hepa1-6 と樹状細胞の融合細胞を C57BL/6 マウスに移入し、IL-12 を投与すると臓器特異的な肝障害が惹き起こされることを報告してきた。融合細胞で免疫されたマウスの T リンパ球は肝細胞 S-100 蛋白分画に対して強い増殖反応を示し、*in vitro* で単離肝細胞に対し細胞障害活性を示した。融合細胞投与後マウスを抗 CD8 抗体で処理すると、肝の炎症性細胞浸潤の数は約半数に減少した。以上より Hepa1-6 と樹状細胞の融合細胞により肝細胞の抗原を認識する自己反応性 T リンパ球が増殖、活性化したものと考えられた。IL-12 の投与は肝に接着分子の発現を増強させ、肝細胞反応性 T リンパ球の肝への集積を促し炎症反応を誘導したと考えられる。

IV. 抗腫瘍薬・放射線照射による細胞死の検討

トポイソメラーゼ阻害薬エトポシドによる細胞死に伴って、c-Myc の低下と p21cip1 の増加が生じ、c-Myc 過剰発現白血病細胞では p21cip1 の発現が抑制されることを調べた。また、インターフェロン感受性細胞ではその前投与により低線量放射線照射の効果が増強されることが判明し、その機構について解明を試みている。

V. マウス乳腺における変異型 β カテニンの発現と乳腺管の過剰分岐

乳腺管形成時の Wnt シグナル伝達系における β カテニンの関与を調べるために、ユビキチン化反応により分解されない変異型 β カテニンを乳腺のみで発現する BLGCre Tg/ β -catenin Tg 二重 Tg マウスを作成し、乳腺管の形成について詳細に解析し

た。変異型 β カテニンを未妊娠のマウスに発現させると、通常妊娠時のみに見られる乳腺管の分岐 (side-branching) が過剰に誘導された。これは、乳腺において Wnt-1 や Wnt-4 分子を過剰発現するマウスで認められる表現型と一致する。正常な妊娠時の乳腺管の分岐には、Wnt-4 の関与が報告されている。これらの事から、妊娠時における乳腺管の分岐において β -catenin が Wnt シグナルの下流に位置しシグナル伝達のメディエーターとして機能している事が示唆された。

「点検・評価」

現状) 部門設立から 5 年、ハitekリサーチプロジェクトも最終年度となり、設備は充実し維持管理の状態になった。研究内容として腫瘍免疫と腫瘍細胞の生物学的研究を持続している。人的には大学院生・学生が参加し、研究の幅を広げることができた。樹状細胞を利用した免疫療法は基礎研究と臨床が平行して進行し、基礎研究として抗腫瘍効果のメカニズムの検討を開始した。それぞれの系で異なるエフェクターが関与していることが判明し、改めて免疫反応の多様性を認識させられた。殺腫瘍効果の担当細胞が腫瘍細胞により異なるため各自の実験系それぞれについての検討を要し、実験の重複が必要だった。融合細胞療法は担癌個体に生じている弱い免疫反応を強力化して効果を発揮すると考えられた。この知見は臨床での治療効果を狙う上で深長な意味を持つ。同時に、どうして腫瘍により様々な免疫が誘導されるのか、その強化に腫瘍特異性が必要か、解決されるべき課題も明らかとなった。臨床研究は従来の治療法が無効である症例が対象であり、ややもすると終末期医療を要求される場合もある。実施担当医が少数であり、科学的根拠を明らかにしようと努力している一方で、客観的判断以外の要素で治療を実施することは負担となる。担当臨床医にも腫瘍免疫について理解を深めてもらうよう研究所としてさらに努力していく必要がある。腫瘍生物学的研究は部門として様々な実験が可能となったが、国際的競争の激しい分野であり、効率良く新しい研究成果を発表していく難しさに直面した。

課題) 腫瘍免疫基礎研究では前述のような課題についてそれぞれに答えを出していく必要がある。臨床では、融合細胞療法とインターロイキン 12 併用療法の実施に向け組織形成・実施方法の検討を進めている。国際的にも新規の臨床治療研究であるだけに、安全性・客観性を中心として慎重かつ行動力を持って実現化していく必要がある。腫瘍生物学的研究は

新規の成果を国際的評価のより高い論文として発表するために、興味を持つ人材のリクルートに加え、研究課題の目的・結果について実質的議論を活性化させなければならない。教育としては大学院生の研究指導が中心であり、各自プログラムを建て計画を確実に実行し、その結果を吟味する中期・長期の過程を確立し着実に進行させる必要がある。そのためには現行の定期ミーティングに加え個人に即した指導を組み込み、各自の研究意欲・能力を最大限発揮させるよう院生とスタッフが協力して努力していくことが重要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akasaki Y, Kikuchi T, Homma S, Abe T, Kufe DW, Ohno T. Antitumor effect of immunization with fusions of dendritic and glioma cells in a mouse brain tumor model. *J Immunother* 2001; 24(2): 106-13.
- 2) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Ohno T, Yamada H. Concentration-dependent variable effects of etoposide on the cell cycle of CML cells. *Anticancer Res* 2000; 20: 3105-10.
- 3) Akiyama M, Yamada O¹⁾, Akita S, Urashima M, Horiguchi-Yamada J, Ohno T, Mizoguchi H¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Coll), Eto Y, Yamada H. Ectopic expression of c-myc fails to overcome downregulation of telomerase activity induced by herbimycin A, but ectopic hTERT expression overcomes it. *Leukemia* 2000; 14: 1260-5.
- 4) Nakata S, Kawano T, Saito-Akita S, Iwase S, Horiguchi-Yamada J, Ohno T, Yamada H. MEK and p38MAPK inhibitors potentiate TNF- α induced apoptosis in U937 cells. *Anticancer Res* 2001; 21: 167-72.
- 5) Horiguchi-Yamada J, Ohno T. An intermediate dose of X-ray irradiation induces apoptosis following G2 arrest in human leukemia HL60 cells. *Jikei Med J* 2001; 48(1): 27-38.
- 6) 岩瀬さつき, 高原 忍, 関川哲明, 伊藤 潔, 中田秀二, 山崎泰範, 山田順子, 小林正之, 山田 尚. マクログロブリン血症を呈した全身播種の MALT リンパ腫. *臨血* 2000; 41(11): 1183-7.

II. 総 説

- 1) 本間 定, 戸田剛太郎, 大野典也, Kufe DW (Dana Farber Cancer Inst.), 樹状細胞と癌細胞の細胞融合による特異的癌免疫療法. *Surg Fronti* 2000; 7(2): 64-

70.

- 2) 本間 定. 腫瘍細胞, 樹状細胞融合法による抗腫瘍免疫の誘導. *医学のあゆみ* 2000; 195(1): 33-7.

III. 学会発表

- 1) 本間 定, 戸田剛太郎. 樹状細胞により誘導される消化器癌に対する抗腫瘍免疫. 第 86 回日本消化器病学会総会. 新潟, 4月.
- 2) 赤崎安晴, 菊池哲郎, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞と IL-12 の併用による免疫療法. 第 12 回脳と免疫研究会. 広島, 6月.
- 3) 玉城成雄, 榎本康之, 本間 定, 高橋宏樹, 入江正紀, 長田正久, 相沢良夫, 伊坪真理子, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 大野典也. 高分化型肝癌融合樹状細胞を用いた実験的自己免疫性肝炎モデルにおける肝細胞障害機序の解析. 第 36 回日本肝臓学会総会. 福岡, 6月.
- 4) 本間 定, 玉城成雄, 榎本康之, 高橋宏樹, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞を用いた自己免疫性肝炎モデルマウスにおける抗肝細胞膜抗体の検出. 第 36 回日本肝臓学会総会. 福岡, 6月.
- 5) 山田順子, 大野典也, 福味禎子, 山田 尚. c-Myc の発現と逆相関する p21cip1/WAF1 の発現. 第 59 回日本癌学会総会. 横浜, 9月.
- 6) 本間 定, 玉城成雄, 榎本康之, 銭谷幹男, 戸田剛太郎, 大野典也. 樹状細胞を用いた自己免疫性肝炎モデル. 第 28 回日本臨床免疫学会総会. 東京, 9月.
- 7) 菊池哲郎, 赤崎安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 腫瘍-樹状細胞ハイブリドーマを用いた悪性神経膠腫に対する免疫療法. 第 13 回脳と免疫研究会. 東京, 9月.
- 8) Kikuchi T, Akasaki Y, Homma S, Abe T, Ohno T. Antitumor effect of immunization with fusions of dendritic and glioma cells. 13th International Brain Tumor Research and Therapy. Noboribetsu, Oct.
- 9) 伊藤正紀, 石原 悟¹⁾, 月田承一郎¹⁾ (¹京大), 寺社下浩一²⁾, 鈴木 操 (熊本大), 大野典也, 山本智理子²⁾, 野田哲生²⁾ (²癌研). マウスにおいて変異型 β カテニンの過剰発現は乳腺腫瘍を引き起こす. 第 59 回日本癌学会総会. 横浜, 10月.
- 10) 本間 定, 菊池哲郎, 入江正紀, 山田順子, 渡辺美智子, 原 栄一, 戸田剛太郎, 大野典也. ヒト樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法の基礎的検討. 第 59 回日本癌学会総会. 横浜, 10月.
- 11) 飯沼敏朗, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也. APC 遺伝子以上による自然発癌消化管腫瘍に対する樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞による抗腫瘍免疫. 第 59 回日本癌学会総会. 横浜, 10月.
- 12) 菊池哲郎, 赤崎安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典

也。腫瘍一樹状細胞ハイブリドーマを用いた悪性神経腫瘍に対する免疫療法。第9回日本脳腫瘍カンファレンス。箱根, 11月。

- 13) 伊藤正紀, 石原 悟¹⁾, 月田承一郎¹⁾ (京大), 寺社下浩一²⁾, 鈴木 操 (熊本大), 大野典也, 山本智理子²⁾, 野田哲生²⁾ (癌研)。マウス乳腺における変異型 β カテニンの過剰発現と乳腺腫瘍。第23回日本分子生物学会。神戸, 12月。
- 14) 本間 定, 菊池哲郎, 入江正紀, 山田順子, 渡辺美智子, 原 栄一 (埼玉がんセンター), 戸田剛太郎, 大野典也。ヒト樹状細胞と癌細胞の融合細胞を用いた癌免疫療法の安全性と有効性に関する臨床的検討。第4回基盤的癌免疫研究会。札幌, 12月。
- 15) 飯沼敏朗, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生, 戸田剛太郎, 大野典也。APC遺伝子以上による自然発癌消化管腫瘍に対する樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞による抗腫瘍免疫。第5回特異癌免疫研究会。東京, 2月。

IV. 著 書

- 1) Homma S, Iinuma T, Toda G, Ohno T, Kufe D. Antitumor activity against gastrointestinal and hepatocellular carcinoma by immunization with fusions of dendritic and carcinoma cells in mice. In: Asakura H, Aoyagi Y, Nakazawa S, editors. Trends in Gastroenterology and Hepatology: Millennium 2000. Tokyo: Springer-Verlag Tokyo. p. 175-9.
- 2) 本間 定. 細胞融合. 稲葉カヨ, 瀧川雅浩編. 樹状細胞: 基礎から臨床へ. 東京: 南江堂. p. 132-6.

分子遺伝学研究部門

助教授: 山田 尚

研究概要

I. 細胞増殖制御機構と疾病

疾病の原因や治療法の開発において, 細胞増殖機構を解明することは不可欠な要素である。そこで, 各病態や治療薬に関連して情報伝達系および細胞周期に関連した遺伝子の動態を中心に研究を進めた。

1. 糸球体メサンギウム細胞の増殖と環境の影響を分子機構から解明した。転写因子 E2F 群と RB 遺伝子群との環境特異的結合が制御の中心的働きを担っていることが明らかとなった。

2. 造血組織においては Bcl-2 が CDC2 でリン酸化を受けることを証明し, さらに Bcl-2 には抗アポトーシス作用と細胞周期の抑制作用があることが判明した。また, 細胞周期関連遺伝子は造血幹細胞の分化に伴い系統特異的に発現変動が惹起されることを見出した。

3. アポトーシスの制御には多くの情報伝達系が関与している。TNF- α は抗アポトーシス遺伝子を誘導するが, MAPK 系の活性を修飾することでアポトーシスが増強されることを見出した。

II. 遺伝子不安定性と DNA 損傷に関する研究

遺伝子 DNA は様々な化学物質や放射線により傷害を受けている。これらの傷害の程度はその後の細胞の運命に大きく影響する。その反応は暴露の強さのみでなく細胞自身に内在する個別的状況にも影響される。そこで, 疾病の進展と遺伝子の不安定性との関連を検討した。

1. 胃高分化型腺癌は腸上皮化を発生母地にすると考えられているが分子生物学的に証明したものはない。そこで, 早期胃癌患者より得られた, 正常, 腸上皮化, 高分化型腺癌の各組織についてマイクロサテライト不安定性を検討して胃癌への進展経路の解明を試みた。その結果, 腸上皮化組織にも多くの変異が存在し, それらは癌組織にも存在していた。このことは腸上皮化が高分化型腺癌の前癌病変であることを分子生物学的にも示唆しているものである。

2. 染色体異常も悪性腫瘍発生の重要な要素である。テロメアは染色体末端を構成する DNA たんぱく質の複合体であり, DNA は TTAGGG を基本単位とする特異な構造をしている。その短縮は染色体

の融合を起こし、染色体の断裂等の異常につながる。そこで、テロメアDNAの維持につながる酵素、hTERTを細胞に導入し、テロメラーゼ活性を増強させた細胞を作成し、分化誘導剤とテロメラーゼ活性の変化を検討した。その結果、hTERTの強制発現はherbimycin Aによるテロメラーゼ活性の低下に打ち勝つことが判明した。現在この細胞の生物学的特徴を検討している。

3. 抗腫瘍薬 etoposide はDNA topoisomerase IIを阻害して二重鎖DNA傷害を惹起しアポトーシスを誘導する。この系で重要な働きを担う遺伝子を同定する目的で細胞周期に関連した遺伝子を検討した。Etoposideによる増殖抑制に関連してはp21^{CIP1}、c-Mycの動態が重要なことを見出し、現在その分子機構を研究している。

「点検・評価」

I. 点検

1. 研究の現状

研究は①細胞増殖と疾病および治療との関連、②DNA複製およびDNA傷害とそれに伴う生物学的現象の分子生物学的解明を中心課題としている。上記のように、今年度もこれらのテーマに関連して成果を出すことができた。今後は基礎生物学的な研究とともに臨床医学とも直接的に接点を持つ研究を今まで以上に取り入れる方向である。

2. 学内への貢献

従来から、DNAシーケンシングおよび一般研究員の募集を通して学内への貢献を果たしてきた。シーケンシングの依頼は順調に増加しており期待に答えることができているものと考えている。今後はさらに質の向上に取り組む必要があるものと考えている。また、基礎的研究を通して得られた技術を臨床応用できるような体制を構築したいと考えている。

一般研究員にも多くの教員に登録をいただき、皆様の研究に役立っているものと考えている。しかし、実験室の広さの問題もあり、不便をおかけしていることも事実であり、何らかの改善を加えたいと考えている。

3. 教育

教育は大学院生が中心であった。研究指導から論文の指導まで、十分な教育ができたと考えている。今後は学部学生の教育に対して研究室配属や選択実習を通して参加する予定である。

II. 評価

今年度も研究・教育・学内委託業務の各分野にお

いて十分な成果を得ることができたと考えている。今後も学内外の多くの研究者・医師と接点を保ち、最新医学を発信できるように努めたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama M, Yamada O¹⁾, Akita S, Urashima M, Horiguchi-Yamada J, Ohno T, Mizoguchi H¹⁾, Eto Y, Yamada H (¹Tokyo Women's Med Coll). Ectopic expression of c-myc fails to overcome downregulation of telomerase activity induced by herbimycin A, but ectopic hTERT expression overcomes it. *Leukemia* 2000; 14: 1260-5.
- 2) Tsuboi N, Yoshida H, Kawamura T, Furukawa Y (Jichi Med Sch), Hosoya T, Yamada H. Three-dimensional matrix suppresses E2F-controlled gene expression in glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 2000; 57: 1581-9.
- 3) Kobayashi K, Okamoto T, Takayama S, Akiyama M, Ohno T, Yamada H. Genetic instability in intestinal metaplasia is a frequent event leading to well-differentiated early adenocarcinoma of the stomach. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1113-9.
- 4) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Iwase S, Ohno T, Yamada H. Concentration-dependent variable effects of etoposide on the cell cycle of CML cells. *Anticancer Res* 2000; 20: 3105-10.
- 5) Furukawa Y¹⁾, Iwase S, Kikuchi J¹⁾, Terui Y¹⁾, Nakamura M¹⁾, Yamada H, Kano Y (Tochigi Cancer Center), Matsuda M¹⁾ (¹Jichi Med Sch). Phosphorylation of Bcl-2 protein by CDC2 kinase during G2/M phases and its role in cell cycle regulation. *J Biol Chem* 2000; 275: 21661-7.
- 6) Furukawa Y¹⁾, Kikuchi J¹⁾, Nakamura M¹⁾, Iwase S, Yamada H, Matsuda M¹⁾ (¹Jichi Med Sch). Lineage-specific regulation of cell cycle control gene expression during haematopoietic cell differentiation. *Brit J Haematol* 2000; 110: 663-73.
- 7) Nakada S, Kawano T, Saito-Akita S, Iwase S, Horiguchi-Yamada J, Ohno T, Yamada H. MEK and p38MAPK inhibitors potentiate TNF- α induced apoptosis in U937 cells. *Anticancer Res* 2001; 21: 167-72.

III. 学会発表

- 1) 山田順子, 福味禎子, 大野典也, 山田 尚. c-Mycの発現と逆相関するp21CIP1/WAF1の発現. 第59回日本癌学会総会, 横浜, 10月. [*Jpn J Cancer Res* 2000;

91: 126]

- 2) 古川雄祐¹⁾, 岩瀬さつき, 中村 充¹⁾, 山田 尚, 加納康彦²⁾, 松田道生¹⁾ (自治医大, ²⁾栃木がんセンター). 転写因子 E2F-1 によるアポトーシス誘導の分子機構. 第 59 回日本癌学会総会. 横浜, 10 月. [Jpn J Cancer Res 2000; 91: 494]
- 3) 高原 忍, 伊藤 潔, 関川哲明, 中田秀二, 山崎泰範, 岩瀬さつき, 山田順子, 山田 尚. t(9;12) を検出した慢性骨髄増殖性疾患の一例. 第 42 回日本臨床血液学会総会. 倉敷, 11 月. [臨血 2000; 41: 1040]
- 4) Furukawa Y¹⁾, Nakamura M¹⁾, Iwase S, Yamada H, Matsuda M¹⁾ (Jichi Med Sch). Transcriptional repressor E2F-6 regulates apoptosis of hematopoietic stem cells. Forty-second Annual Meeting of ASH. San Francisco, Dec. [Blood 2000; 96: 290a]
- 5) 岩瀬さつき, 高原 忍, 関川哲明, 伊藤 潔, 中田秀二, 山崎泰範, 山田順子, 小林正之, 山田 尚. マクログロブリン血症を呈した全身播種の MALT リンパ腫. 臨血 2000; 41: 1183-7.

分子免疫学研究部門

講 師: 斎藤 三郎 免疫学, アレルギー学

研究概要

I. IgE 低応答性マウスにおけるサイトカイン発現の調節機構

SJL マウスは IgE 産生に関し低応答性であることが知られている。我々はこれまでに, SJL マウスでは本来備わっている IL-4, IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカインの産生能が同調して抑制されていることを, IgE 産生に関し低応答性と高応答性マウスの交配により作製した N2 マウスを用いて明らかにした。IL-4, IL-5, IL-13 遺伝子は第 11 染色体上で近接して存在すること, それぞれのサイトカイン遺伝子の 5' 上流領域には共通モチーフの配列が認められること, さらには N2 マウスにおいてこれらのサイトカイン発現産生が同時に調節されていることから, IgE 低応答性マウスではこれらの遺伝子発現に共通な制御因子が, 高応答性マウスと異なる機構で関与していることが推測される。

そこで, Th2 サイトカインの発現に共通な制御因子を低応答性と高応答性マウスについて解析した。その結果, Th2 サイトカイン発現を制御している遺伝子の発現が生まれながらにして異なっていることが判明した。

II. スギ花粉アレルゲン特異的 T 細胞の動態

免疫療法の効果を評価判定するためには, 抗原特異的 T 細胞の動態を解析するのがより直接的である。しかし, 抗原特異的 T 細胞の割合は少ないので解析を困難にしている。本年度は, スギ花粉アレルゲンを認識する Th2 細胞の動態および主要 T 細胞エピトープの認識に関わる HLA クラス II 分子と T 細胞レセプターについて解析を試みた。

スギ花粉アレルゲン特異的 Th2 細胞の動態は, PBMC を抗原で刺激後 CRTH2 と細胞内サイトカインの発現をフローサイトメトリーにより解析した。その結果, この方法によりはじめてスギ花粉アレルゲン特異的 Th2 細胞を捉えることができた。なお, T 細胞の増殖反応が認められない健常人では, この細胞分画は認められなかった。Cry j 1 の主要な T 細胞エピトープ部位 p22 (p211-225) に関連する HLA クラス II 分子は, p22 に反応する患者について HLA クラス II 遺伝子の DNA タイピングを行って解析した。その結果, HLADPB1 * 0501 に最

も強く相関することが判明した。さらに、p22 に対する増殖反応は抗 HLADP 抗体により強く抑制された。p22 特異的 T 細胞のレセプターは、PBMC を p22 で刺激後 CRTH2 と TcRV β の発現をフローサイトメトリーで解析した。その結果、p22 を認識する T 細胞はオリゴクローナルであることが判明した。

抗原特異的 T 細胞の割合は 10^{-4} 以下と非常に少ないが、CRTH2 を Th2 細胞のマーカーとし、さらに TcRV β を指標にすることで免疫療法の効果判定がより直接的に解析される。現在、これらを指標にして DNA ワクチンの効果を *in vitro* で検討している。

III. 実験感作によるニホンザルのスギ花粉アレルギーに対する免疫応答の解析

我々は、スギ花粉症に対し T 細胞エピトープを用いたペプチド療法の開発を進めている。これまでに、自然発症のスギ花粉症ニホンザルのスギ花粉アレルギー T 細胞エピトープ部位を解析し、Cryj2 に関する一部分の T 細胞エピトープ部位がスギ花粉症患者と共通していることを明らかにした。

症状や免疫応答性がヒトと類似した自然発症ニホンザルは、T 細胞エピトープを用いたペプチド療法の効果判定を行なう上で最も適した動物と考えられたが、数を確保するのが困難な状況である。

そこで、本年度は実験感作によりスギ花粉症ニホンザルを作製できるか試みた。スギ花粉アレルギーとアジュバントを麻酔下にて月 1 回で計 5 回皮下投与した。投与後、血中 IgE 抗体価を測定した。その結果、6 頭中 3 頭にわずかに IgE 抗体価の上昇は認められたが、症状が発症するまでには至らなかった。現在、投与経路および遺伝的要因についての詳細な解析をしている。

「点検・評価」

当研究部門では、大学院学生や一般研究員、さらに学内・外との共同研究を強力に推進することにより研究の活性化に努めている。本年度、第 2 期 1 年目に当たる科学技術振興調整費による「スギ花粉症克服に向けた総合的研究」においても学内・外との共同研究により様々な成果が得られた。

昨年までは、プロジェクトが多すぎるために研究成果の散漫さが見られた。本年度は、基礎研究として抗原非特異的免疫応答の調節機構の解明に、応用研究としてスギ花粉症に対する治療法の開発に焦点を絞って研究を進めた。少人数で充実した研究を如何に効率よく進めるか、さらには研究成果を如何に

迅速に論文発表するか、一層の努力が必要と思われた。

学生あるいは大学院教育に関し、研究との両立を考慮しながら全身全力をもって対応しているが、限られた時間内に充実した教育をどう行うか、さらには臨床の先生方に開かれた研究室の指導体制や管理運営をどう行なうかが課題として残った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kingetsu I, Ohno N, Hayashi N, Sakaguchi M¹⁾, Inouye S¹⁾ (¹NIID), Saito S. Common antigenicity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and Japanese cypress (*Chamaecyparis obtusa*) pollen: I. H-2 complex affects cross responsiveness to Cry j 1 and Cha o 1 at the T and B cell level in mice. *Immunology* 2000; 99(4): 625-9.
- 2) Ohno N, Ide T (Nara Med Univ), Sakaguchi M¹⁾, Inouye S¹⁾ (¹NIID), Saito S. Common antigenicity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and Japanese cypress (*Chamaecyparis obtusa*) pollen: II. Determination of the cross-reacting T cell epitope of Cry j 1 and Cha o 1 in mice. *Immunology* 2000; 99(4): 630-4.
- 3) Takamatsu M, Yamauchi M, Maezawa Y, Saito S, Maeyama S, Uchikoshi T. Genetic polymorphisms of interleukin-1 beta in association with the development of alcoholic liver diseases in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5): 1305-11.
- 4) Masuda K¹⁾, Sakaguchi M (NIID), Saito S, DeBoer D (Univ Wisconsin-Madison), Fujiwara S¹⁾, Kurata K¹⁾, Yamashita K (Hitachi Chem), Hasegawa (Nihon Univ), Ohno K¹⁾, Tsujimoto H¹⁾ (¹Univ Tokyo). In vivo and in vitro tests showing sensitization to Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergen in atopic dogs. *J Vet Med Sci* 2000; 62(9): 995-1000.
- 5) Maejima K¹⁾, Tamura K¹⁾ (Japan Automobile Res Inst), Taniguchi Y (Hayashibara Biochem Lab Inc), Saito S. Study on the inhalation exposure conditions of pollen for inducing the production of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen-specific IgE antibody in mice. *Jpn J Palynol* 2000; 46(2): 155-61.
- 6) 滝沢正臣, 村瀬澄夫, 日紫喜光良, 奥寺 敬, 能勢博 (信大), 斎藤三郎, 寺脇 幹 (東大), 中村正幸 (長野県情報技術試験場), 穂刈康治 (槍ヶ岳山荘), 榎原利

男(衛星ネットワーク)、登山者救急医療支援のための映像ネットワークシステム、登山医学 2000; 20: 45-52.

II. 総説

- 1) 斎藤三郎. スギ花粉症に対するペプチド療法. 日臨免疫会誌 2000; 23(6): 568-70.
- 2) 斎藤三郎. スギ花粉感作のメカニズム〜スギ花粉抗原と T 細胞の反応性〜. 医薬ジャーナル 2001; 37(1): 481-5.
- 3) 斎藤三郎. 春の花粉症治療の将来一特に免疫療法について. アレルギー免疫 2001; 8(2): 202-6.

III. 学会発表

- 1) 竹内 誠, 斎藤三郎, 櫻田純次, 益田昭吾, 熊沢義雄(北里大). サルモネラ菌変異株を用いた免疫システムへの抗原提示. 第 73 回日本細菌学会総会. 札幌, 5月. [日細菌誌 2000; 55(2): 286]
- 2) 斎藤三郎. (シンポジウム) 免疫疾患における T 細胞: 抗原認識と免疫制御の可能性: スギ花粉症に対するペプチド療法. 第 28 回日本臨床免疫学会総会. 東京, 9月.
- 3) 武山 浩, 渡辺美智子, 斎藤祐二, 斎藤三郎, 塩谷尚志, 吉田和美, 山下晃徳, 大野典也, 山崎洋次. ファイブロネクチンを細胞表面に発現する各種癌に対するヘパリンの抗腫瘍効果. 第 59 回日本癌学会総会. 横浜, 10月. [Jpn J Cancer Res 2000; 91: 74]
- 4) 斎藤三郎, 高松正視, 櫻田純次, 田嶋亜紀子, 阪口雅弘¹⁾, 井上 栄¹⁾ (1国立感染研). スギ花粉症ニホンザルと患者に共通した T 細胞エピトープに関連する MHC クラス II 分子. 第 30 回日本免疫学会. 仙台, 11月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 2000; 30: 314]

分子細胞生物学研究部門

教授: 大野 典也 腫瘍ウイルス学, 免疫学, 分子生物学
(兼任)
講師: 幡場 良明 微細形態学, 細胞生物学
講師: 小幡 徹 内分泌学, 生化学

研究概要

1. β -グルクロニダーゼ欠損マウスの電顕的研究

ライソゾーム酵素の 1 つである β -グルクロニダーゼを遺伝的に欠損しているムコ多糖症 VII 型 (sly 病) のモデルマウスとして得られた β -グルクロニダーゼ欠損マウスの肝臓, 腎臓, 脾臓の形態的变化を走査電子顕微鏡的に検討した。肝臓, 腎臓, 脾臓の上皮細胞, 内皮細胞, 間葉系細胞に顕著な形態的变化が認められた。

「肝臓」肝細胞の類洞側に大小肥大し空胞化したライソゾームが多数認められた。クッパー細胞にも肥大空胞化したライソゾームと貪食されたラテックス粒子が認められた。毛細胆管は可成り拡張していた。

「腎臓」近位尿管上皮細胞に肥大空胞化したライソゾームが多発し, 上皮細胞の著しい管腔側挙上が認められた。遠位尿管や集合管の上皮細胞にはそれらは殆ど認められなかった。糸球体タコ足細胞の体部の増大および体部表面に cilia 状や顆粒状の微絨毛が多数認められ, タコ足細胞の脚突起先端部の clubbing や脚突起の retraction, fusion が認められた。「脾臓」脾洞内皮細胞は種々な型の空胞化したライソゾームがハニーカーム状に多発し, 管腔挙上が顕著に認められた。脾索細網細胞およびマクロファージにも腫大した空胞型のライソゾームが多数認められた。脾動脈, 中心動脈, 濾胞動脈の内皮細胞には散在的に小型空胞型ライソゾームが認められた。

これら空胞型ライソゾームの多数形成や形態的变化は蓄積物に対する細胞反応の超微形態的一表現と解釈できる。

現在, β -グルクロニダーゼ欠損マウスに遺伝子治療を試み, その病理学的改善を検討している。

II. 樹状細胞および樹状細胞と癌細胞の融合細胞の超微形態的特徴

樹状細胞は免疫応答に深く関わりを持った細胞で細胞性免疫反応に重要な役割を果たす。同系または自己の樹状細胞と癌細胞を融合させ, その樹状細胞と融合細胞の超微形態を走査電子顕微鏡的に検討したと同時に, 類上皮肉腫の患者からの癌細胞と樹状

細胞の autologous な融合細胞についても検討した。

樹状細胞の表面形態特に細胞質突起の形状、発達程度あるいは細胞の大きさについて、ヒトとマウスでは明かな相違が認められ、動物間において形態的種差が明らかになった。

樹状細胞の細胞質突起は癌抗原刺激前と癌抗原刺激後では明らかに長桿状、ヒダ状、板状、顆粒状の細胞質突起の極端な数の増加が認められ、樹状細胞が活性化され、癌抗原を捕捉提示している状態を反映する樹状細胞の超微細形態像である可能性が示唆された。特に、大型化した融合細胞がTリンパ球に癌抗原を提示していると思われる像ではその傾向が顕著に現れていると推測された。

樹状細胞の表面形態は樹状細胞の機能状態によりその表面形態と細胞質突起に顕著な相違が認められた。樹状細胞の細胞質突起は癌抗原刺激前後では明らかに長桿状の細胞質突起の極端な数の増加が認められ、樹状細胞が活性化され、癌抗原を捕捉提示している状態を反映する超微細形態像である可能性が示唆された。特に融合細胞がTリンパ球に抗原提示していると思われる像ではその傾向が顕著に現れていた。今回の結果は樹状細胞の機能と形態との関連性を追及する上で重要な所見として考えられた。

III. 培養ヒトマスト細胞をもちいた試験管内免疫反応の実験

臍帯血幹細胞より誘導した培養ヒト肥満細胞を用いた研究は、本年度は細胞の変形という現象を中心に、薬剤による影響について検討を行った。すでに各種抗アレルギー薬剤のヒスタミン遊離・プロスタグランジン産生能に対する影響をみた12種類の薬剤を用い、IgE-抗IgE処理による細胞変形能の変化を定量した。結果、ヒスタミン遊離等に強く抑制作用のある薬剤がおなじく変形を強く抑制する傾向のあることがわかった。

IV. 質量分析法によるプロスタグランジン・スペクトル測定法を用いた臨床試料検討

各種臨床試料におけるプロスタグランジン・スペクトルを検出する中、新たな物質の可能性を検討した。その結果、Arachidonyl ethanolamine (アナンダミド) の測定が新たにGC/MSで測れるようになった。

「点検・評価」

1. ライソゾーム酵素の1つである β -glucur-

onidase の遺伝的欠損により様々な臨床的症状を呈する疾患のモデルマウスの組織学的検討の多くは光学顕微鏡で行われ、電子顕微鏡的な検討は殆ど行われていないのが現状だが、今回走査電子顕微鏡で精査した結果、肝臓、腎臓、脾臓での形態的变化が三次元的に明らかになった。しかし、中枢神経系細胞にもムコ多糖が蓄積し、神経症状を呈すると言われているが、今回は良い組織学的結果が得られなかったので更に検討する必要がある。

また、現在アデノウイルスベクターを用いて β -glucuronidase 欠損マウスに遺伝子治療を試み、ムコ多糖蓄積の改善度の組織学的な検討を試みている。

2. 今回の結果から樹状細胞の細胞質突起がその機能状態により超微形態を異にすることが明らかになったことから、樹状細胞の細胞質突起の形態は樹状細胞の機能との関連性を追求する上で重要な所見として考えられる。更に、樹状細胞の機能状態がその細胞質突起の超微形態から逆にある程度推察される可能性も更に強くなった。

本研究では、マウス及びヒトの樹状細胞、樹状細胞と癌細胞の融合細胞の超微形態を走査電子顕微鏡によって精査観察、考察してその機能と形態との関連性が可成り明らかになったが、目標としていた *in vivo* での融合細胞の動態およびTリンパ球との関わりについては検索できなかった。今後更に樹状細胞の形態的变化が樹状細胞の機能と形態との関連を追及する上での所見として捉えられるよう検討する必要がある。樹状細胞と癌細胞との融合細胞を用いた免疫療法はいまだ多くの解決すべき問題を残しているが、今後の基礎的な研究の積み重ねにより癌治療に寄与することが期待される。

3. マスト細胞の実験は培養ヒトマスト細胞の実験中から発見した現象で、マスト細胞のリクルートに関連する現象と考えられる。それに対する薬剤の影響をみるということは、新たな抗アレルギー薬の開発または効力検定の指標と期待されている。

4. アナンダミド測定は既報のものより100から1,000倍の感度を持つもので、生理活性的にはマリファナ受容体の内因性リガンドとされる本物質の生理学的意義を解明する上で、有用な測定法となることが期待されている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Obata T, Tomaru K, Nagakura T, Izumi Y, Kawamoto T. Smoking and oxidant stress assay

of isoprostane in human urine by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B 2000; 746: 11-5.

- 2) 小幡 徹, 永倉俊和, 培養ヒト肥満細胞の変形と接着分子. 喘息 2001; 14: 83-7.

III. 学会発表

- 1) 幡場良明, ツパイ脾臓の末梢循環流床の構造的特徴. 日本電子顕微鏡学会第 56 回学術講演会. 東京, 5 月. [Electron Microsc 2000; 35(Suppl): 453]
- 2) Obata T, Sugaga H, Kumagai M, Amaki Y. Microdetermination of volatile anesthetics by GC/MS. 15th International Mass Spectr Conference. Barcelona, Aug.
- 3) 幡場良明, 原猿類脾臓の末梢循環流床の構造的特徴. 第 117 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2000; 115(6): 625-6]
- 4) 中野山路, 長安英治, 小幡 徹, Looareesuwan S, 大友弘士, 相川正道, タイ国熱帯熱マラリア患者の血漿プロスタグランディン分析. 第 41 回熱帯医学学会総会. 東京, 11 月.
- 5) Obata T, Nakano Y, Looareesuwan S, Ohtomo H, Aikawa M. Prostaglandin spectrum in falciparum malaria patients. 3rd International Conference on Oxygenases Ozygen and Life —Oxygenases, Oxidases and Lipid Mediators—. Kyoto, 11 月.
- 6) 小幡 徹, 野村真弓, 永倉俊和, 培養ヒト肥満細胞の再分化 (3) 培養肥満細胞の in vitro の変形に関与する細胞骨格について. 第 50 回日本アレルギー学会総会. 横浜, 11 月.
- 7) 永倉俊和, 小幡 徹, 野村真弓, 培養ヒト肥満細胞の再分化 (4) 培養肥満細胞の in vitro の変形に関与する接着分子について. 第 50 回日本アレルギー学会総会. 横浜, 11 月.

IV. 著 書

- 1) 幡場良明, 種々の試料技術「断面観察法」. 日本電子顕微鏡学会関東支部編, 走査電子顕微鏡. 東京: 共立出版, 2000. p. 187-91.

分子神経生物学研究部門

講 師: 仲嶋 一範 発生神経生物学

研究概要

I. 脳皮質形成の分子機構

脳の発生過程において, 神経細胞が各々特異的な位置に配置される機構を解明することを目標とする。現在, 神経幹細胞の移植により脳疾患を治療することを目標に, 国内外の多くの研究者が競い合って研究しているが, 脳という“細胞社会”の特質上, 単に要素としての細胞を補給するのみならず, 移植した細胞を正しく配置させ, 本来の神経回路網に取り込ませることが必須であると考えられる。

脳の中で, 各神経細胞は, 最終配置部位で誕生するわけではなく, 多くは脳室壁で誕生して, 移動してから最終的に配置が決まる。その分子機構が, 最近明らかになってきた。その中で特に重要なものは, リーリン分子による制御で, 細胞移動の終点に位置する細胞から細胞外に分泌される分子である。移動細胞は, その終点においてリーリンシグナルを受容し, その配置部位が決定されると考えられている。そのシグナル伝達機構については, 我々を含め複数のグループの最近の研究から, リーリン会合体→リーリン受容体→細胞内 Dab1 蛋白質のリン酸化→……→細胞骨格蛋白質というカスケードが明らかになってきた。しかしながら, 生化学的カスケードが解明されても, その生物学的な機能の理解には結びついていないのが現状である。その大きな原因の一つとして, 移動する神経細胞を, 周囲の(移動を終了した)成熟神経細胞群から区別して容易に可視化する技術がこれまでなかったこと, そして, それら移動細胞に特異的に外来遺伝子を発現させその影響を調べる方法がなかったことが挙げられる。

そこで我々は, この点をブレイクスルーするため, 本年度は, 電気穿孔法を子宮内胎児に適用して, 任意の外来遺伝子を胎児脳に導入し, そのまま子宮内で発生を継続させる技術の開発を行った(特許出願中)。緑色蛍光タンパク質(GFP)をマーカーとして, driveするプロモーターを検討した結果, CMV(cytomegalo virus)プロモーターを使ってこの方法で導入することにより, 皮質内の(移動を終了した)成熟神経細胞には発現がみられず, 移動中の細胞のみを可視化できることを見いだした。一方, 例えば elongation factor 1 α プロモーターを使った場合には, 遺伝子導入後約1ヶ月たっても, なお成熟神経細胞

胞がきれいに光ることがわかった。この方法は、遺伝子導入の効率もとても高く、また電極の配置を変えることにより部位特異的に導入できることから、発生期の脳内神経細胞の移動経路、形態を観察するには非常に便利な方法であると考えられる。大脳皮質では、脳室壁で誕生した細胞が放射状に脳表面に向かって移動することが知られているが、本手法を用いて、これらの細胞は確実にリーリン陽性部位に達したところで移動を終了し、神経細胞としての成熟を始める様子などを、実際に可視化して証明することができた。また、リーリン欠損動物での細胞移動の様式をこの手法で観察したところ、正常動物と異なり、皮質内のいろいろな部位で移動を終了し、整然とした層を作らないことも見いだした。この手法は、細胞移動のみならず、軸索ガイダンス・細胞分化・シナプス形成等、種々の他の研究にも応用可能と考えられる。

II. 中枢神経細胞の細胞死抑制・再生機構の解析

中枢神経系細胞では、種々の因子により積極的な細胞死、いわゆるアポトーシスプログラムが容易に実行され、重篤な機能障害が引き起こされる。このアポトーシス誘導および阻害プログラムに関する詳細は未だ不明であり、治療の観点からもアポトーシス阻害プログラムの制御が必要とされている。昨年度までに我々は、中枢知覚神経細胞に対して核内に存在する転写因子の一つである Nuclear Factor Kappa Beta (NF- κ B) が神経成長因子 (NGF) とほぼ同等で、非常に強力なアポトーシス阻害活性を有していることを報告してきたが、この NF- κ B がオリゴデンドロサイトにも存在し、かつ脱髄疾患時にその発現が誘導されていることなどから、今年度は、NF- κ B のオリゴデンドロサイトに対するアポトーシス阻害活性を検討した。活性検討は、NF- κ B 発現オリゴデンドロサイト株化細胞に対し、腫瘍壊死因子 (TNF) によってアポトーシスを誘導し、24 時間後の生存細胞数を測定することで行った。結果、NF- κ B を発現させたオリゴデンドロサイトでは TNF によるアポトーシスがほぼ完全に阻害されており、この阻害活性は NF- κ B の阻害蛋白である I κ B によって完全に阻害されていた。以上の結果、NF- κ B は神経細胞だけではなく、アポトーシスに対して感受性の高いオリゴデンドロサイトでのアポトーシスも阻害する活性を有していることを明らかにすることができた。この知見は、オリゴデンドロサイトのアポトーシスを伴う脱髄疾患や広範な神経変性疾患の治療に NF- κ B が役立つ可能性があるこ

とを示しており、現在、神経系細胞内での NF- κ B によるアポトーシス阻害作用機序の解明、神経変性疾患や脱髄性疾患モデルマウスに対する NF- κ B 有効性の検討などを行っている。

「自己点検・評価」

1. 現状

本部門は、'99年9月に実質的な発足をし、軌道に乗りつつある。少人数のグループであるが、独創的な発想にもとづく新たなプロジェクトも立ち上げ、その成果の一部は既に特許出願をするに至った。部門長の仲嶋は、昨年度より引き続き科学技術振興事業団さきがけ研究 21 研究者を兼務しており、日本神経化学会第 1 回奨励賞及び第 5 回上田英雄賞を受賞した。また、公開の「分子神経生物学セミナー」を計 9 回開催し、学外で活躍中の第一線の研究者の方々にセミナーをしていただくとともに、活発な研究討論を行い、自分たちの視野を広げて独善的にならないよう努力している。新年度からはポストドクを採用することとし、書類及び面接による人選を行った結果、学外から二人（理学博士〈科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業研究員〉及び工学博士〈日本学術振興会特別研究員〉）の採用を決定した。

本年度の競争的獲得研究費としては、さきがけ研究 21（人件費を除き 1,624 万円）、Human Frontier Science Program Research Grant（505 万円〈US\$48,002〉）、文部省科学研究費奨励 A（2 件、計 220 万円）、文部省科学研究費特定領域研究 C（800 万円）、科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業（12 月より、650 万円）、かなえ医薬振興財団第 29 回研究助成金（100 万円）、精神・神経科学振興財団第 10 回調査研究助成金（100 万円）、文部省バイオベンチャー研究開発拠点整備事業（代表：岡村前学長、柱 II：200 万円）、私学振興財団学術研究振興資金（代表：川村教授、50 万円）を得た。

2. 課題

慈恵での研究室発足後開始したプロジェクトがようやく軌道に乗ってきたため、今後は、国際的競争を考慮しつつも、それらを徐々に公表する段階に入っていく必要がある。研究体制に関しては、現在は大学からの研究補助員の配分はないため、研究費により 3 人のアルバイトを採用し、実験技術等を指導中である。これにより、研究者がオリジナリティー高い研究を目指して自己の研究に専念できる環境の整備に努めたい。また、学問的背景を異にする人材が議論しあって研究することは重要な意味をもつため、外部からの大学院生等の獲得にも努める必要が

ある。研究遂行上の課題としては、現状ではどうしても現存（市販）の機器等に依存して、その中から選択することを前提としがちである。設定した研究目標を達成する上で必要であれば、新たな機器等を企業とともに開発することも含めて、積極的に対応していく必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Utsunomiya-Tate N¹⁾, Kubo K, Tate S (JAIST), Kainosho M (Tokyo Metro. Univ.), Katayama E²⁾, Nakajima K, Mikoshiba K^{1,2)} (¹RIKEN, ²IMSUT). Reelin molecules assemble together to form a large protein complex, which is inhibited by the function-blocking CR-50 antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9729-34.
- 2) Tabata H, Nakajima K. Efficient in utero gene transfer system to the developing mouse brains using electroporation—Visualization of neuronal migration in the developing cortex. *Neuroscience* 2001; 103: 865-72.

II. 総説

- 1) 仲嶋一範. 大脳皮質層構造が形成されるメカニズム (日本神経化学会第一回奨励賞受賞記念レビュー). *神経化学* 2001; 40: 12-25.

III. 学会発表

- 1) 仲嶋一範. (シンポジウム招待) 脳皮質ニューロンが層構造を作るメカニズム. 旧特定研究「生体電気信号」班特別記念シンポジウム. 東京, 4月.
- 2) Nakajima K. (シンポジウム招待) Cell and molecular analysis of neuronal alignment in the mammalian brain. 15th International Symposium on Morphological Sciences. Kyoto, Sept.
- 3) 星野 潤, 仲嶋一範, 田畑秀典, 小川正晴, 御子柴克彦. 発生後期中枢神経系に発現するリーリン遺伝子のスプライシング・アイソフォーム MR-1 の解析. 第 23 回日本神経科学大会/第 10 回日本神経回路学会合同大会. 横浜, 9月. [*Neurosci Res* 2000; 24: S129]
- 4) 田畑秀典, 仲嶋一範. 電気穿孔法によるマウス胎児に対する子宮内遺伝子導入法の検討. 第 23 回日本神経科学大会/第 10 回日本神経回路学会合同大会. 横浜, 9月. [*Neurosci Res* 2000; 24: S134]
- 5) 仲嶋一範. (シンポジウム招待) 発生期の脳皮質において神経細胞の配置が決まるメカニズム. 第 73 回日本生化学会大会. 横浜, 10月. [*生化学* 2000; 72: 681]
- 6) 橋 直子, 久保健一郎, 仲嶋一範, 御子柴克彦. 神経細胞位置決定分子リーリンの会合体形成に関する研

究. 第 73 回日本生化学会大会. 横浜, 10月. [*生化学* 2000; 72: 1025]

- 7) 仲嶋一範. (シンポジウム) 脳皮質形成のメカニズム. 第 43 回日本神経化学会大会. 金沢, 10月.
- 8) 仲嶋一範. (招待講演) 脳皮質神経細胞移動の制御. 岡崎国立共同研究機構生理学研究所 平成 12 年度研究会. 岡崎, 10月.
- 9) Nakajima K. (Invited Lecture) Cell and Molecular Basis of Neuronal Layering in the Brain. Invited Seminar Series, Department of Neurobiology, University of Pittsburgh School of Medicine. Pittsburgh, Nov.
- 10) Nakajima K. (Workshop) Visualization of neuronal migration in the mammalian brain using in vivo electroporation. Society for Neuroscience, 30th Annual Meeting. New Orleans, Nov.
- 11) Yip JW, Yip YPL, Nakajima K, Curran T, Capriotti C. (Workshop) Reelin controls position of autonomic neurons in the spinal cord. Society for Neuroscience, 30th Annual Meeting. New Orleans, Nov.
- 12) Tabata H, Nakajima K. in utero mammalian gene transfer system by electroporation and its application for studying neural cell migration. Society for Neuroscience, 30th Annual Meeting. New Orleans, Nov.
- 13) Hoshino J, Nakajima K, Tabata H, Ogawa M, Mikoshiba K. Identification of MR-1, novel alternative splicing isoforms of reelin, in the developing mouse brain. Society for Neuroscience, 30th Annual Meeting. New Orleans, Nov.
- 14) Auguste KI, Nakajima K, Shiba R, Mikoshiba K, Snyder E. Neural progenitors can differentiate into Cajal-Retzius neurons. Society for Neuroscience, 30th Annual Meeting. New Orleans, Nov.
- 15) Utsunomiya-Tate N, Kubo K, Tate S, Kainosho M, Nakajima K, Mikoshiba K. Reelin molecules assemble each other to form a large protein complex. Society for Neuroscience, 30th Annual Meeting. New Orleans, Nov.
- 16) Nakajima K. (Invited Lecture) Control of Neuronal Migration in the Mammalian Brain. Invited Seminar Series, University of Montpellier 2. Montpellier, Dec.
- 17) Nakajima K. (Workshop) Mechanism of neuronal migration and synapse stabilization in neocortical development. Winter Conference on Brain Research, 34th Annual Meeting. Steamboat Springs, Jan.

- 18) Nakajima K. (Symposium invited) Cell and molecular analysis of neuronal migration in the mammalian brain. The Ajou Brain Research Symposium on Neural Stem Cells and Neural Development. Suwon, Feb.
- 19) 仲嶋一範. (招待セミナー)脳皮質形成の分子基盤. 東北大学遺伝子実験施設招待セミナー. 仙台, 3月.
- 20) 仲嶋一範, 田畑秀典. (シンポジウム招待)神経細胞移動の可視化と特異的配置の機構. 第78回日本生理学会大会. 京都, 3月.

神経科学研究部・神経病理研究室

- 教 授：田中 順一 神経病理学（変性疾患，腫瘍，脳血管障害，先天性疾患）
- 講 師：福田 隆浩 神経病理学（神経毒物，変性疾患，腫瘍，先天性疾患の臨床病理・実験病理・分子病理），神経内科学

研究概要

I. MPTP マウスパーキンソニズムにおける nucleosomal DNA fragmentation

MPTP (120 mg/kg) 投与 C57BL/6 マウス黒質神経細胞の細胞死を分子病理学的に検索し，アポトーシスの関与を考察した。経時的に摘出した中脳を，TUNEL 法と共に電顕的に黒質細胞を観察。また，黒質より抽出した DNA を，LMPCR 法にて検索。電顕的に，MPTP 投与後 2 日目に膨化したミトコンドリアや小胞体および空胞の存在する壊死細胞や，核内クロマチン凝縮，核および胞体の萎縮した apoptosis 細胞が存在した。TUNEL 陽性細胞が 3-4 日目に黒質全体に出現，5 日目より黒質内側に少数散見される程度に減少。Nucleosomal DNA Ladder は，TUNEL 法と同期して認められ，MPTP 投与が黒質神経細胞にヌクレオソームの整数倍の DNA 断片化を誘導することが確認された。

II. MPTP マウスパーキンソニズムにおける L-DOPA の急性毒性

MPTP 処理マウスにおける levodopa の急性毒性を検索した。C57BL/6 マウスに MPTP 120 mg/kg/2 days 或いは生理的食塩水 (N/S) 投与群に分け，各群 1 月後に levodopa 360 mg/kg/2 days 或いは N/S を投与。levodopa 投与 1-5 日目に中脳線条体を摘出，tyrosine hydroxylase (TH) と GFAP 免疫染色及び TUNEL 法にて観察。また，中脳線条体の DNA を LMPCR 法にて検索。MPTP 群黒質 TH 細胞減少と線条体 TH 陽性線維減少及びグリア増生が存在。N/S 群では黒質線条体に著変無く，levodopa による影響を認めなかった。MPTP 処理後 levodopa 投与 4-5 日目に中脳線条体の DNA ladder と TUNEL 陽性細胞を極少数認めたが，N/S 処理後 levodopa 投与群と MPTP 処理後 N/S 投与群には認めなかった。Levodopa は MPTP 処理マウスの黒質と線条体の細胞に apoptosis を誘導す

る。

III. Pax3 変異二分脊椎モデルマウスの脊髄におけるアポトーシス

Pax3 遺伝子の point mutation (Gly->Arg) を持つ Spd マウスは, homo (Spd/Spd) の 89%, hetero (Spd/+) の 4-9% に脊髄披裂が発生する。今回、脊髄披裂へのアポトーシスの関与を検討した。

Homo マウスを交配後、胎齢 12.5-19.5 日の胎仔を摘出し genotyping を mutagenically separated PCR 法にて確認し、脊髄を組織学的に検索した。総胎仔 103 頭中、Spd/Spd は 18.45% と減少。Spd/Spd は流産し易いと考えられる。+/+ と Spd/+ には披裂脊髄は発生せず、Spd/Spd の 68.42% に披裂脊髄を認めた。胎齢 16.5 日以降の披裂脊髄では GFAP 染色陽性線維が多数存在したが、披裂のない脊髄ではグリア線維はなかった。胎齢 16.5 日以降の披裂のない脊髄では、TUNEL 細胞は消失するが、胎齢後期披裂脊髄には依然として存在し、アポトーシスが披裂脊髄の病態を修飾していると考えられた。

IV. 脊髄小脳失調症 7 型 (SCA7) にみられる核内封入体形成機序に関する研究

脊髄小脳失調症 7 型 (SCA7) 脳 2 例を用い、抗 ataxin-7, Heat shock protein (HDJ-2), proteasome, anti-CREB-binding protein (CBP), Promyelocytic leukemia gene product (PML) 免疫染色により認識された神経細胞核内封入体 (NII) の直径を計測し検討を行った。NII はその直径から 2 つのサブグループに分類され、それぞれ異なるタンパク組成を有することが明らかとなった。ataxin-7 と Ubiquitin-proteasome 系蛋白分解経路蛋白の HDJ-2 と Proteasome は、大径 (3 $\mu\text{m}\phi$) と小径 (1-1.5 $\mu\text{m}\phi$) の NII に含まれた。CBP と細胞周期、蛋白翻訳以外に蛋白分解に関与する核小体の必須構成成分の一つである PML は小径 NII のみに局在した。SCA7 脳では ataxin-7 が核小体内で分解される可能性、および PML が核小体を離れ ataxin-7 凝集体に集積する可能性が考えられた。

「点検・評価」

1) パーキンソニズムを起こす MPTP の病態を理解する上で、apoptosis が関与していることを、apoptosis の定義条件に従い証明した研究である。

2) 治療上問題となる levodopa のパーキンソン病黒質神経細胞へ対する毒性の有無には疑問があったが、apoptosis の存在を証明することにより

levodopa 毒性を明らかにした。

3) 披裂脊髄の病態は未だ明らかではない。胎齢後期の披裂脊髄容積減少に、apoptosis が関与している。出産後の神経機能脱落を予防するため、胎齢中期からアポトーシスを抑制する治療の可能性を示唆させる。

4) 今回の研究で得られた所見はポリグルタミン病の神経細胞内での異常蛋白の分解と蓄積の過程に関する新しい知見であり、神経細胞の変性機序に関連している可能性がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J, Minamitani M, Fujigasaki H, Uchihara T. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease with polyglutamine immunoreactive inclusions. *Acta Neuropathol* 2000; 99(5): 589-94.
- 2) Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J, Minamitani M, Onouchi K, Makioka A. Bax-induced apoptosis not demonstrated in the congenital toxoplasmosis in mice. *Brain Dev* 2001; 23: 50-3.
- 3) Takahashi J, Tanaka J, Arai K, Funata N, Hattori T, Fukuda T, Fujigasaki H, Uchihara T. Recruitment of non-expanded polyglutamine proteins in intranuclear aggregates of neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(4): 369-76.
- 4) Xiang FG, Tanaka J, Takahashi J, Fukuda T. Expression of vascular endothelial growth factor and its human malignant astrocytic tumors obtained at autopsy. *Jikeikai Med J* 2000; 47(3): 145-52.
- 5) Fukuda T, Takahashi J, Xiang FG, Tanaka J. Apoptosis in 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated mice. *Brain Pathol* 2000; 10(4): 787.
- 6) Fukuda T, Takahashi J, Tanaka J. Programmed cell death in 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59(5): 462.
- 7) Fukuda T, Takahashi J, Tanaka J. DNA fragmentation in 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated mice. *Mov Disord* 2000; 15(suppl. 3): 167.
- 8) Duyckaerts C¹⁾, Takahashi J, Hogenhuis J¹⁾, Haw JJ¹⁾ (¹Neuropathologie Raymond escourrolle,

- Hopital de la Salpetriere). Les dermences dgeneratives a l'exclusion de la maladie d'Alzheimer. *Ann Pathol* 2000; 20(5): 459-69.
- 9) 田中順一, 高橋純子, 福田隆浩. 二分脊椎マウスの大脳皮質における細胞接着因子の発現. 厚生省精神・神経疾患委託研究(久我班)「高次脳機能を担う神経回路網の発達及びその障害の成因・予防に関する研究」平成11年度研究報告書 2000: 165-8.
 - 10) 田中順一, 福田隆浩, 高橋純子. MPTP マウスパーキンソニズムにおける nucleosomal DNA fragmentation. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経変性疾患に関する研究」(田代班)平成11年度研究報告書 2000: 66-8.
 - 11) 田中順一, 福田隆浩, 高橋純子. MPTP マウスパーキンソニズムにおける L-DOPA の急性毒性. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経変性疾患に関する研究」(田代班)平成11年度研究報告書 2000: 69-71.
 - 12) Tanaka J. Nasu-Hakola disease; A review of its leukoencephalopathic and membranolipodystrophic features. *Neuropathology* 2000; 20: S25-9.

II. 総 説

- 1) 田中順一, 高橋純子. 脳破壊性水頭無脳症. *日臨* 2000; 増刊: 685-7.
- 2) 田中順一, 高橋純子. 中脳水道狭窄症. *日臨* 2000; 増刊: 697-9.
- 3) 田中順一, 高橋純子. アルツハイマー病の神経病理: 血管病変. *脳の科学* 2000; 増刊: 95-8.
- 4) 田中順一. 外傷性脊髄障害: 神経病理の立場から. *日獨医報* 2000; 45(2): 252-62.

III. 学会発表

- 1) Fukuda T, Takahashi J, Xiang FG, Tanaka J. A case of malignant peripheral nerve sheath tumor arising in the cranial. The 2nd international symposium of brain tumor pathology. Nagoya, May.
- 2) Fukuda T, Takahashi J, Tanaka J. Programmed cell death in 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated mice. The 76th Annual Meeting of The American Association of Neuro-pathologists. Atlanta, June.
- 3) Fukuda T, Takahashi J, Tanaka J. DNA fragmentation in 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated mice. The movement disorder society's 6th International congress of Parkinson's disease and movement disorders. Barcelona, June.
- 4) Fukuda T, Takahashi J, Xiang FG, Tanaka J. Apoptosis in 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahy-

- dropyridine-treated mice. XIVth International Congress of Neuropathology. Birmingham, Sept.
- 5) Fukuda T, Tanaka J. Nucleosomal DNA fragmentation in 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated mice. 30th Annual Meeting Society for Neuroscience. New Orleans, Nov.
 - 6) Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J, Funata N (Pathol. Komagome Hosp), Arai K¹⁾, Hattori T¹⁾ (¹Neurology, Chiba Univ), Fujigasaki H²⁾, Uchihara T²⁾ (²Tokyo Metropol Inst for Neurosci). Recruitment of polyglutamine proteins into intranuclear inclusions in neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. 16th International Congress of Neuropathology. Birmingham, Sept.
 - 7) Lebre AS¹⁾, Jamot L¹⁾, Takahashi J, Spassky N¹⁾, Kussel P¹⁾, Duyckaerts C¹⁾, Camonis JH¹⁾, Brice A¹⁾ (¹Neuropathologie Raymond escourolle, Hôpital de la Salpêtrière). Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7): identification and characterization of a new partner for ataxin-7. The American Society of Human Genetics, 50th Annual Meeting. Philadelphia, Oct.
 - 8) Takahashi J, Zander C¹⁾, Fujigasaki H¹⁾, Duyckaerts C¹⁾, Brice A¹⁾ (¹Neuropathologie Raymond escourolle, Hôpital de la Salpêtrière). Alteration of nucleus in spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7). *La Societe Francaise de Neuropathologie*. Lille, Dec.
 - 9) 福田隆浩, 高橋純子, 田中順一. MPTP 投与マウスにおける神経細胞死. 第89回日本病理学会. 大阪, 4月.
 - 10) 福田隆浩, 神尾正巳, 項 鋒綱, 田中順一. 頭蓋底に進展した olfactory neuroblastoma の1例. 第18回日本脳腫瘍病理学会. 名古屋, 5月.
 - 11) 福田隆浩, 田中順一. MPTP 投与マウスにおける神経細胞死. 第41回日本神経学会. 松本, 5月.
 - 12) 福田隆浩, 高橋純子, 田中順一. MPTP マウスパーキンソニズムにおける nucleosomal DNA fragmentation. 第41回日本神経病理学会. 米子, 6月.
 - 13) 福田隆浩, 高橋純子, 田中順一. MPTP マウスパーキンソニズムにおける L-DOPA の急性毒性. 第41回日本神経病理学会. 米子, 6月.
 - 14) 福田隆浩, 高橋純子, 田中順一. Pax3 変異二分脊椎モデルマウスの脊髄におけるアポトーシス. 第41回日本神経病理学会. 米子, 6月.
 - 15) 福田隆浩, 高橋純子, 田中順一. 意識障害で発症し, 小脳失調症が進行した Mitochondria encephalomyopathy の一剖検例. 第41回日本神経病理学会. 米子, 6月.
 - 16) 福田隆浩, 高橋純子, 田中順一. Rathke's cleft cyst

に扁平上皮異型性と下垂体腺腫を伴った44歳女性例。
第41回日本神経病理学会。米子，6月。

- 17) 高橋純子，福田隆浩，田中順一，船田信頭（都立駒込病院病理），新井公人¹⁾，服部孝道¹⁾（¹千葉大学神経内科），中村綾子²⁾，藤ヶ崎浩人²⁾，内原俊記²⁾（²都神経研神経病理）。ポリグルタミン蛋白はNeuronal intranuclear hyaline inclusion diseaseの封入体内へ移行する3剖検例の検討。第41回日本神経病理学会総会。米子，6月。
- 18) 高橋純子，福田隆浩，田中順一。二分脊椎マウスの大脳皮質における細胞接着因子の発現。第41回日本神経病理学会総会。米子，6月。
- 19) 藤ヶ崎浩人¹⁾，内原俊記¹⁾，高橋純子，松下 央（虎の門病院病理），中村綾子¹⁾，見矢野繁¹⁾（¹都神経研神経病理），岩淵 潔（神奈川リハビリセンター神経科），柳下三郎（神奈川リハビリセンター病理），平井俊策（都立神経病院神経内科），水澤英洋（東京医科歯科大学神経内科），Marinesco 小体形成における polyglutamine proteins の関与。第41回日本神経病理学会総会。米子，6月。
- 20) 高橋純子，福田隆浩，田中順一，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アポトーシス関連因子の検討。第42回日本小児神経学会総会。大阪，6月。

高次元医用画像工学研究所

助教授：鈴木 直樹 医用生体工学，医用画像工
（所長） 学，医用高次元画像，医用
バーチャルリアリティ，生
物工学，生物学

研究概要

I. 高次元画像とバーチャルリアリティの医学応用
無侵襲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により新しい臨床応用が可能になると考え，リアルタイムイメージングを重視した研究を行っている。本研究では，1) 心血管系動態の四次元的可視化，2) 内視鏡によるリアルタイム三次元超音波表示とこれを用いた穿刺術ナビゲーション，3) CT，MR 画像中の軟組織の自動判別と体積計測などを行っている。いずれも本学各教室ほか，米・メイヨークリニック医科大学，米・南カリフォルニア大学などとの共同研究として進められている。

II. 触覚提示機能を持つ手術シミュレーションシステム

Medical virtual reality の領域において手術シミュレーションシステムは大きな応用面の一つである。われわれはこの目的のために患者から得たデータを基に仮想空間上でできるだけ現実感のある手術を行い，手術法の決定や手術手技の習熟が可能なシステムを目指して，いくつかの研究プロジェクトを進行してきた。このプロジェクトの一つとして，対象となる臓器をリアルタイムに柔らかい組織として変形させるためのモデル構築を行うとともに，手術作業を触覚を伴って作業することができるようにし，仮想空間での作業に手ごたえを与えることによってより現実感を得ることのできるバーチャル手術を行うための両手型 Force feedback 装置の開発を行った。

III. 次世代 Tele-medicine の開発

テレメディシンは，これからの医療形態を大きく変える技術といえる。我々は，近未来のテレメディシンは画像の転送やテレビ会議にとどまらないと考え，バーチャル手術における触覚の共有に関する研究や医療ロボットによる遠隔手術に関する研究を

行っている。

IV. 術中支援用 Data fusion システムの開発

手術中に肉眼では見ることのできない皮膚や臓器の下の腫瘍や血管を術者に術野深部の内部構造を三次元画像化して表示するシステムを開発している。本研究では、術者が Head Mount Display を装着せずに視野に三次元画像を重畳させるための装置として“Floating Window”を開発した。この装置では術野の真上の空間に位置させる透明なガラス上に術野内部構造の三次元像を提示することができる。術者の視点移動にともない三次元画像が空間的に術野と合致するように常に術者頭部位置、表示 Window の位置は三次元磁気センサによりモニタされている形式とした。

また、手で触ると容易に変形する軟組織に追従して三次元像を重畳させるための変形モデルと実際の臓器での変形情報取得系を構築した。

V. 人体の形態と機能を情報として持つ三次元・四次元人体データベースの作製

人体構造、特に病理学的な部分組織でなく、全身構造を三次元データとしてデータベース化したコンテンツはまだ少ない。われわれは過去に行った、MRI による「生きている人体の三次元・四次元アトラス」の作製の経験を生かし、性差、年齢差によって分類できる人体の全身構造のデータベース構築を行っている。

さらに複雑かつ複合された人間の動作を多方面から定量的に解析するため、解剖学的構造と運動力学的機能性を兼ね備えた全身の四次元人体モデル(digital dummy)の開発を行っている。単純化した簡易筋モデルにより、全身の筋肉系を作製し、筋長変化および複数の筋肉による連係動作に着目することで、筋肉の動態解析を実現した。この人体モデルにより筋肉ごとの動作状況を時間的・空間的变化として得ることで、筋肉の協調動作を定量的に知る手段を実現することができたといえる。

なお本研究は IPA (経済産業省所管、情報処理振興事業協会) の独創的先進的情報技術に係わる研究に基づく助成により行われている。

VI. 高速コーンビーム型三次元 CT 装置の開発

一回の計測で生体の構造を x, y, z 方向に等分解可能なボリュームデータとして高速撮像できるコーンビーム型 CT 装置の開発を行っている。本研究は、医療福祉機器研究所 (NEDO, 経済産業省所管) から

の委託により、ソニー (株)、東芝 (株) との共同研究として行っている。

VII. 設置人工関節の四次元的可視化と解析用システムの開発

人工股関節設置後の患者は脱臼や関節の緩みなどといった合併症をしばしば生じる。そこで、本研究では人工股関節設置後の患者の下肢骨格を仮想空間上に四次元的に再現し、患者から得た、歩行や着席などの動作データに対する患部の状況をリアルタイムかつ定量的に観察できるシステムの開発を行っている。本研究は大阪大学医学部(文部科学省所管、学術振興協会委託) との共同研究として進められている。

「点検・評価」

まず教育に関しては授業、実習共に予定通りの作業を無事終了と言える。さらに今期内に研究室配属など学生の実習の受け入れ人数増加、コンピュータ実習への積極的応援、電子教科書作製のためのコンテンツならびにソフトウェア開発の準備などを行った。また大学院ならびにこれに準じる他大学のドクターコース学生に対して、本研究所の研究領域における研究者となるために必要な講義内容、教材の準備を開始した。

また研究所活動の根幹である研究活動に関しては、国内外の共同研究を含め 24 テーマが進行中であり、各テーマの進行状況を評価したところ、ほぼ 70~90% の達成率を得たと考えている。また今期で情報処理振興協会 (IPA, 経済産業省所管) からの依託研究事業である「Digital dummy 開発プロジェクト」は無事修了し、現在、学術振興協会 (文部科学省所管) による外科領域ロボット開発に関する依託研究事業、医療福祉機器研究所 (NEDO, 経済産業省所管) による高速三次元コーンビーム CT 開発に関する依託研究事業ほか数件の委託研究事業が進行中である。

また今年、現在同じテーマを研究している国外研究機関との競争力を維持するとともに、国内の各省庁の研究助成指針をにらみつつ、ここ数年の研究戦略の若干の軌道修正を行った。とくに省庁再編成、政策改変に伴う研究助成テーマの変化、助成対象の変化を検証し、大型助成を得られやすいテーマを研究内容に加えた。また研究成果の臨床応用をさらに押し進める意味で、本研究所の位置する第三病院を中心とする、本学各科との共同研究テーマ数を増加させた。この結果、これらに関する共同の学会発表、印

刷発表などの成果を得ることができ、この点に関してもほぼ予想通りの結果を得たと考える。また来年もさらに大規模な学内共同研究を予定している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki N, Hattori A. Quantitative Visualization of Human Structure Using Segmented Volume Data. *Journal of Visualization* 2000; 3(3): 209.
- 2) Otake Y, Suzuki N, Hattori A, Yamamoto Y, Yamasaki K, Sumiyama K, Tominaga H. High Functional 3D Human Model System for Dynamic Visualization of Locomotions. *Journal of Visualization* 2000; 3(3): 210.
- 3) 服部麻木, 鈴木直樹, 内山明彦(早大). リアルタイムで手術手技が可能な手術シミュレーションシステムにおける切開面の生成と変形. *日本コンピュータ外科学会誌* 2001; 2(4): 253-60.
- 4) 服部麻木, 鈴木直樹, 山岬健一¹⁾, 大竹義人¹⁾, 山本洋子¹⁾ (¹早大). (コンテスト入選)四次元骨格筋モデルを用いた人体の動作解析システムの開発. *Computer Visualization Symposium 論文集* 2000; 6: 25-8.
- 5) 高橋修一¹⁾, 鈴木直樹, 内山明彦¹⁾ (¹早大). 術場内外の三次元構造と位置関係が観察可能な肝切除支援システム. *電子情報通信学会論誌 D-II* 2000; 83(6): 1548-55.
- 6) 山岬健一¹⁾, 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋, 内山明彦¹⁾ (¹早大). 運動機能の四次元的解析を目的とした骨格筋モデルの開発. *日本コンピュータ外科学会誌* 2000; 2(1): 22-9.

II. 総説

- 1) 鈴木直樹, 服部麻木. 高次元画像を用いたバーチャル手術システムの現状と将来. *手術* 2000; 54(4): 469-76.
- 2) 服部麻木, 鈴木直樹. 生体の三次元画像処理技術. *Radiol Fronti* 2000; 3(1): 9-14.
- 3) 炭山和毅, 鈴木直樹. 高次元医用画像による手術支援. *Pharma Med* 2000; 19(1): 55-60.

III. 学会発表

- 1) 鈴木直樹. (シンポジウム)救急医療におけるマルチメディア利用の現状と将来. 第3回日本臨床救急医学会総会. 東京, 4月. [*日臨救急医学会誌* 2000; 3(1): 60]
- 2) 鈴木薫之(早大), 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋, 足立吉隆¹⁾, 熊野宜弘¹⁾, 池本明夫¹⁾ (¹スズキ(株)). より複雑な切開を可能とするための sphere-filled model を用いたバーチャル手術システムの開発. 第39回日本エム・イー学会大会. 東京, 5月. [*医用電子と*

生体工学 2000; 38 (特別): 355]

- 3) 大竹義人¹⁾, 鈴木直樹, 服部麻木, 山本洋子¹⁾, 山岬健一¹⁾, 富永英義¹⁾, 浦野義頼¹⁾, 高津光洋, 高橋修一¹⁾ (¹早大). 高機能三次元人体モデルシステムの製作. 第39回日本エム・イー学会大会. 東京, 5月. [*医用電子と生体工学* 2000; 38 (特別): 503]
- 4) 服部麻木, 鈴木直樹, 鈴木薫之(早大), 高津光洋, Baur MP (Bonn Univ), 小林 進, 山崎洋次. (オーガナイズドセッション) 触覚の共有操作における日独間での tele-virtual surgery システム. 第39回日本エム・イー学会大会. 東京, 5月. [*医用電子と生体工学* 2000; 38(特別): 31]
- 5) 永岡 隆¹⁾, 鈴木直樹, 服部麻木, Robb RA (Mayo Clinic), 高津光洋, 内山明彦¹⁾ (¹早大). (オーガナイズドセッション) 四次元 CT のデータセットの可視化のための表示システムの開発. 第39回日本エム・イー学会大会. 東京, 5月. [*医用電子と生体工学* 2000; 38 (特別): 63]
- 6) 鈴木直樹. (招待講演)四次元画像による術中支援. 第44回日本リウマチ学会総会. 横浜, 5月. [*リウマチ* 2000; 40: 236]
- 7) Suzuki N, Hattori A, Takatsu A, Baur MP (Bonn Univ), Takahashi S (Waseda Univ), Adachi Y¹⁾, Kumano T¹⁾, Ikemoto A¹⁾ (¹Suzuki). Tele-virtual surgery with haptic sensation between Japan and Germany. *Computer Assisted Radiology and Surgery 14th International Congress and Exhibition*. San Francisco, June. [*Proceedings of Computer Assisted Radiology and Surgery 14th International Congress and Exhibition* 2000: 198-200]
- 8) 鈴木直樹. (パネルディスカッション)高次元医用画像を用いた画像診断および手術支援システムとその将来. 第88回日本泌尿器科学会総会. 札幌, 6月. [*日泌会誌* 2000; 91(3): 68]
- 9) Suzuki N, Hattori A, Suzuki S (Waseda Univ), Adachi Y¹⁾, Kumano T¹⁾, Ikemoto A¹⁾ (¹Suzuki), Takatsu A. Virtual surgery system with haptic sensation for both hands. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Chicago, July. [*Med Phys* 2000; 27(6): CD-ROM]
- 10) Hattori A, Suzuki N, Suzuki S¹⁾, Takatsu A, Baur MP²⁾, Hirner A²⁾ (²Bonn Univ.), Takahashi S¹⁾ (¹Waseda Univ.), Kobayashi S, Yamazaki Y, Adachi Y¹⁾, Kumano T¹⁾, Ikemoto A¹⁾ (¹Suzuki). Tele-virtual surgery with sharing tactile sensations between Japan and Germany. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Chicago, July. [*Med Phys* 2000; 27(6): CD-ROM]

- 11) Suzuki S¹⁾, Suzuki N, Hattori A, Takatsu A, Uchiyama A¹⁾ (Waseda Univ.). (Student Paper Competition Finalist) Deformable organ model using the sphere-filled method for virtual surgery. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. Chicago, July. [Med Phys 2000; 27(6): CD-ROM]
- 12) Yamasaki K¹⁾, Suzuki N, Hattori A, Takatsu A, Uchiyama A¹⁾ (Waseda Univ.). (Student paper competition finalist) Skelatal and muscular system for quantitative movement 4D analysis. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. Chicago, July. [Med Phys 2000; 27(6): CD-ROM]
- 13) Suzuki N. Virtual surgery system providing haptic sensations for abdominal surgery. 2nd International Workshop on Haptic Devices in Medical Applications. San Francisco, July.
- 14) 鈴木直樹, 服部麻木, 高津光洋, 鈴木薫之¹⁾, Baur MP (Bonn Univ), 高橋修一¹⁾ (早大), 小林 進, 山崎洋次, 足立吉隆¹⁾, 熊野宜弘¹⁾, 池本明夫¹⁾ (スズキ(株)). (オーガナイズドセッション)日独間での触覚を共有した tele-virtual surgery 実験. 第19回日本医用画像工学会大会. 大阪, 8月. [Med Imag Tech 2000; 18(4): 451-2]
- 15) Suzuki N. (Invited Lecture) Next generation Tele-medicine using 4D medical imaging and tactile sensations. Telemedicine Present and Future Expo 2000. Hannover, Sept. [Telemedicine Present and Future 2000: 1-16]
- 16) 炭山和毅, 鈴木直樹, 服部麻木, 小泉直史¹⁾, 永岡隆¹⁾ (早大), 日野昌力, 鈴木博昭, 青木照明. コンベックス走査式超音波内視鏡を用いた, 新しい3次元超音波内視鏡システムの開発. 第9回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [第10回コンピュータ支援画像診断学会大会第9回日本コンピュータ外科学会大会合同論文集 2000: 85]
- 17) 大竹義人(早大), 鈴木直樹, 服部麻木, 炭山和毅, 越智隆弘¹⁾, 米延策雄¹⁾, 菅野伸彦¹⁾, 萩尾佳介¹⁾ (阪大). 設置後の人工股関節の状況をリアルタイムに観察できるシステムの開発. 第9回日本コンピュータ外科学会大会. 東京, 10月. [第10回コンピュータ支援画像診断学会大会第9回日本コンピュータ外科学会大会合同論文集 2000: 57]
- 18) 鈴木直樹. (ワークショップ)治療計画のための三次元画像. 第20回日本画像医学会. 四日市, 1月. [日画像医誌 2000; 19(4): 189]

IV. 著 書

- 1) Suzuki N. The role of virtual reality for the management of digestive disorders. In: Brunch HP, Kockerling F, eds. New aspect of high technology in medicine. Hannover: Munduzzi Editore, 2000. p.187-95.
- 2) Suzuki N. Collaborated surgical works (surgical planning) in virtual space with tactile sensation between Japan and Germany. In: Westwood JD, ed. Medicine meets virtual reality 2001. Newport Beech: IOS Press, 2001. p.479-84.
- 3) 鈴木直樹, 高次元画像による画像診断と手術支援の現状と将来. 尿路画像診断における最新技術. 東京: Medical Tribune, 2000.

臨床医学研究所

教授：高橋 弘 肝臓病学，消化器病学，癌の免疫学的回避，癌の免疫療法，肝炎の病態と治療

研究概要

I. 癌の免疫学的回避 (immune evasion) — その機序と Fas/Fas リガンドシステムの役割 —

癌が宿主の免疫監視機構から巧みに逃れる現象は癌の免疫学的回避 (immune evasion) と呼ばれる。免疫学的回避には、MHC class I 抗原の発現低下、T リンパ球の活性化に必要な補助シグナル分子 (costimulatory molecule) の発現低下あるいは欠損、細胞癌による免疫抑制物質の産生、癌特異抗原の欠損や抗体によるマスキング等が関与する可能性が報告されている。また、癌細胞に対して末梢 T 細胞トレランス (peripheral tolerance of T cell) が成立することが癌の免疫学的回避に重要な役割を果たすことが近年明らかとなった。しかし、担癌生体において癌特異的 T リンパ球がどのような機序で除去されトレランスを起こすかは不明であった。我々は、大腸癌細胞が Fas リガンドを発現し、大腸癌の肝転移巣では特に Fas リガンドの発現頻度が高く、手術切除例全例において Fas リガンドが高レベルで発現することを明らかにした。さらに、大腸癌細胞が発現する Fas リガンドにより Fas 抗原陽性 T リンパ球のアポトーシスが惹起されることも示した (Proc Natl Acad Sci USA; 94, 6420-6425, 1997)。すなわち、癌を攻撃する活性化 T 細胞 (Fas 抗原陽性) は癌が発現する Fas リガンドのためにアポトーシスを起こし、除去され、癌の免疫学的回避を起こすことを示した。また、肝細胞 (Fas 抗原陽性) は Fas リガンドに感受性を持つことから、大腸癌が発現する Fas リガンドによって肝転移巣周囲の肝細胞がアポトーシスを起こし、その結果、大腸癌細胞の肝実質への生着と増殖が促進され、大腸癌の肝転移巣の成功を左右する可能性を示した。

II. 肝癌におけるアポトーシス抵抗性の分子生物学的機序

肝癌も Fas リガンドを発現し、T 細胞を counter-attack することにより免疫学的監視機構から逃れることが報告されている。しかし、それでは肝癌細胞はどのような機序で Fas リガンドによるアポトーシスを防いでいるのであろうか？ これに対す

る一つの回答は癌における Fas 抗原の発現の減少である。しかし、Fas 抗原の発現と Fas リガンドに対する感受性は必ずしも相関しない。そこで、我々は、アポトーシスを抑制する Bcl-2 ファミリー分子の一つである Bcl-xL について検討し、肝癌細胞において強い発現を認めることを明らかにした。さらに、Bcl-xL アンチセンスのトランスフェクションにより肝癌細胞がアポトーシスに対する感受性を獲得することから、肝癌におけるアポトーシス抵抗性と Bcl-xL 発現との関連を明らかにした。すなわち、肝癌は Bcl-xL 等のアポトーシス抑制分子の発現により、T リンパ球や環境ストレスによるアポトーシスを防いでいることが示された。

III. 大腸癌の免疫療法

モノクローナル抗体技術の開発により、抗原決定基 (epitope) レベルで腫瘍関連抗原を特異的に識別することができる単一の抗体を大量に生産することが可能となり、抗体による悪性腫瘍の免疫療法が現実のものとなりつつある。しかし、モノクローナル抗体による抗腫瘍作用機序については不明の点も多い。一般には、補体を介した細胞傷害はモノクローナル抗体の作用機序としては重要でないと考えられている。これに対して、標的腫瘍細胞に結合したモノクローナル抗体を介してナチュラルキラー細胞 (NK cell) とマクロファージが抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity: ADCC) を惹起することが、腫瘍細胞の破壊に重要であると考えられている。この点、著者らはヒト大腸癌に特異的に発現の見られる SF-25 抗原に対するヒト・マウスキメラ化モノクローナル抗体 (c-SF-25 Mab) をヒト大腸癌を移植したヌードマウスに投与して抗腫瘍効果の作用機序の検討を行い、ナチュラルキラー細胞 (NK cell) とマクロファージを介した細胞性免疫の活性化が vivo における抗腫瘍効果において重要であることを示した (Gastroenterology 108: 172-182, 1995)。また、c-SF-25 Mab が、リンパ球を活性化し、TNF- α や IFN- γ 等のサイトカインの産生とヒト大腸癌のアポトーシスを誘導することを明らかにしたが、これには隣接する癌細胞のみならず周囲の腫瘍細胞にも細胞傷害性を惹起する『Bystander 効果』が関与することを明らかにした。

IV. B 型肝炎ウイルスの構造と合併ペプチドを用いたウイルスの抑制

B 型肝炎ウイルス (HB ウイルス) のコア粒子は HBs 抗原を含んだエンベロープに被われているが、

ウイルス粒子の組み立てを正しくガイドし、安定させるためには、コア粒子の表面とエンベロープの内側との間に特異的な相互作用が必要と考えられる。我々は、先に *in vitro* で large S 蛋白がコア粒子と結合することを示した。また、random-hexapeptide phage display library を用いて、コア粒子と結合するペプチド配列をスクリーニングし、そのペプチド配列がコア粒子と large S の結合を阻害するかどうか検討した結果、コア粒子に特異的に結合するオクタペプチド SLLGRMKG は濃度依存性にコア粒子と large S との結合を抑制することを明らかにした。

さらに、この抑制ペプチドがコア粒子のスパイク構造の先端に特異的に結合し、強い抗ウイルス作用を持つ事を明らかにした (EMBO J. 1998; 17: 6839-6845)。以上の結果は large S 蛋白とコア粒子の相互作用が HB ウイルス粒子の組み立てに重要な役割を果たすことを示すと共に、小さな分子でウイルスの組み立てを阻害するという新しいタイプの抗ウイルス戦略の可能性を示すものである。

V. アシアロ糖蛋白レセプターを標的とした肝特異的インターフェロン療法の開発

インターフェロン (IFN) は B 型肝炎の治療に、最も一般的に用いられる抗ウイルス薬であるが、その効果には限界が見られる。無作為コントロール治療の集計データでも、IFN の有効率は 33% で非治療群における自然寛解率 12% と比較すると有効率の差は約 20% にすぎない。また、インターフェロンレセプター (IFN- α/β receptor) は肝細胞に特異的に発現しているわけではなく、ほぼ全ての細胞に均一に発現し、しかも細胞一個あたりのレセプター数は極めて少ない。このため、肝細胞で利用される IFN の量が充分でない可能性がある。そこで、肝細胞における抗ウイルス効果を高めるため、肝細胞で特異的に高発現するアシアロ糖蛋白レセプターに結合する修飾サイトカイン (アシアロインターフェロン: asialo-IFN) を考案した。アシアロインターフェロンは HB ウイルス DNA をトランスフェクションした培養肝細胞において IFN- α や IFN- β と比較し有為に強いウイルス抑制作用を示すことが明らかになった。また、マウスを用いた HB ウイルス感染モデルにおいても、アシアロインターフェロンは HB ウイルスの産生を強く抑制した (Nature Med. 5, 577-581, 1999)。

「点検・評価」

臨床医学研究所の開設にあたっては数多くの方々のお世話になりました。お陰様で無事研究所の改築工事も終了し、立派な研究所が出来上がりました。また、平成 13 年 1 月 23 日にはシンポジウム「21 世紀の医学研究: グローバルスタンダードを目指して」の開催、平成 13 年 3 月 27 日には研究所の開所式を開くことができました。御協力いただいた皆様すべてに心よりお礼申し上げます。

補助金面では平成 12 年度私立大学等経常費補助金特別補助「新技術開発研究」に研究プロジェクト「モノクローナル抗体を用いた生物学的スマート爆弾の開発と肝癌治療への応用」が採択されました。

今後、臨床医学研究所では、病気の病態生理や病因の解明、診断・治療に結びつく医学研究を学際的アプローチで進めて行きたいと思えます。また、臨床医学のオープン・リサーチ・センターをめざし、所員一同気を引き締めて一生懸命頑張りたいと思っております。

研究業績

II. 総説

- 1) 高橋 弘. 新しい抗ウイルス戦略の開発: B 型肝炎ウイルスの構造および増殖機序の解明とその抑制. 遺伝子医 2000; 4: 145-50.

III. 学会発表

- 1) Okumura A, Takahashi H. Role of secretory and nonsecretory pathways in antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) to human hepatoma cells. 51st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Diego, May.
- 2) Takehara T, Takahashi H. Asparagine deamidation as a novel posttranslational modification of Bcl-xL. 51st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Diego, May.
- 3) Takehara T, Friedman SL, Takahashi H. Inhibition of p53-mediated apoptosis by Bcl-xL endogenously expressed in human hepatocellular carcinoma. 51st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Diego, May.

IV. 著書

- 1) 高橋 弘. トップジャーナルにアクセプトされる医学論文: 執筆と投稿のキープポイント. 大阪: メディカ

医用エンジニアリング研究室

- 教授：高津 光洋 法医病理学, 医用生体工学,
法医三次元画像, 画像処理,
心臓病理の三次元的解析
- 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,
分子医用工学, 薬物投与法,
医療電磁環境工学

研究概要

I. 経頭蓋的超音波併用血栓溶解療法の研究

経静脈的血栓溶解剤投与後, 経頭蓋的に超音波照射を行い, 急性虚血性脳卒中 (AIS), すなわち脳梗塞に対する発症早期の塞栓部血流再開通法を開発している。特に, 厚生労働省科学研究費補助金「高度先端医療研究事業」分野の研究費を得て2年目を迎え, その専用装置「超音波脳血栓溶解装置」の開発を行い, 基本設計データを得た。この装置は AIS に対する脳神経系の虚血耐性時間内の再開通を目指すもので, 脳梗塞動物モデル実験で有効性, 安全性の評価も行った。脳神経外科, 実験動物施設との共同研究。

II. 超音波遺伝子導入法の研究

分子医用工学の一端として遺伝子導入法における, 物理的な超音波作用による導入法を研究開発中である。既に行った大腸がん腫瘍マウスを用いた *in vivo* 実験は世界に先駆けて経皮的超音波照射による腫瘍内遺伝子導入に成功したもので, 引き続き naked DNA を用いた方法, リポゾーム活用する方法について基礎実験を行ってきた。微生物第1, 上智大学理工学部との共同研究。

III. 超音波血液脳関門開放制御の研究

超音波治療技術として, 血液脳関門 (BBB) の開放制御を超音波で行う方法を検討している。経頭蓋的超音波照射によるラット頭部組織内へのエバンスブルー染色性を評価因子として BBB 局所開放の可能性を示した。また, 血管内超音波法による BBB 開放の方法についても検討した。脳神経外科, 解剖学第2, 実験動物施設との共同研究。

IV. 微小栓子検出の臨床的有用性の研究

経頭蓋超音波ドプラ法 (TCD) は中大脳動脈へ飛来する微小栓子の無侵襲的自動検出が可能である。

その検出回数と虚血性脳血管障害の二次予防法（抗血小板薬や抗凝固薬投与）との臨床成績を整理した。また、その定量化のための微小栓子サイズや凝血時間と検出信号強度の関係も明らかにし、sharp 音のない HITS を新たに指標とし得ることを示した。神経内科との共同研究。

V. 超音波と血液抗塞栓作用の研究

既に犬動物実験で、完全閉塞性モデルに対し、超音波照射が抗塞栓作用のあることを示した。その原因解明のため、超音波の凝血学的作用を研究した。エコノミークラスシンドローム状態や、塞栓時末梢血流の停留状態への超音波作用を用いた実験的に調べた（倫理委承認済）。脳神経外科、上智大理工学部との共同研究。

VI. 超音波温熱作用の実験的研究

超音波ハイパーサーミアのような治療目的でなくとも、超音波は生体内で発熱現象を惹起している。特に、脳に対し、照射パワーレベル、照射時間による昇温特性を家兎を用いて実験的に検討した。麻酔科との共同研究。

VII. 経頭蓋超音波血流量測定法の研究

血流再開時血流量評価因子として、脳梗塞再開通時の新指標 TIBI について提案者 Alexandrov を招いて、その血栓溶解後の評価法として検討した。TIBI は超音波 TCD による血管開存評価で、心筋梗塞の TIMI (X 線造影) に相当する。また、超音波造影剤投与による血流量評価方法について、経頭蓋超音波カラー・ドプラー法 (TC-CFI) の流速表示、パワー表示、ハーモニック表示を活用した流量測定の可能性を検討した。脳神経外科、テキサス大医学部、京都武田病院、京都府立医大との共同研究。

VIII. 医療電磁環境技術の研究

医療現場における電磁両立性 (EMC) を実現するため、① 電波の医療機器に及ぼす影響に関する研究、② 院内電磁環境調査、③ 脳死判定時の院内 EMC 対策に関する研究を行った。① は総務省、厚生労働省、電波産業会、日医機協等との共同研究。② は ICU、CE 部との共同研究、③ は厚生労働省臓器移植対策室との共同研究。

IX. 循環力学解析の研究

循環系の診断指標として wave intensity (WI) 及び、橈骨動脈からの大動脈波形の無侵襲推定法など

の基礎データ解析を行っている。その基礎として、血管径拍動波形と真の血管内血圧波形の相似性について検討し、血管径拍動波形を無侵襲計測する超音波エコトラッキング法による測定方法を再提案した。東京女子医科大学心研との共同研究。

X. その他

(1) 第 19 回日本脳神経超音波学会会長、(2) 日本栓子検出と治療研究会代表世話人、(3) 医工学治療学会「栓子監視と治療分科会」代表世話人を務めた。

「点検・評価」

研究面：急性虚血性脳卒中治療のための経頭蓋超音波併用血栓溶解装置開発に向け、基礎実験を着実にを行い、装置としての完成に資する成果を出すことを第一の目標とした。この目標は厚生省科学研究費（高度先端医療事業）に支えられ、また、他教室の協力も得られ達成し得た。加えて、超音波治療技術の分子医用工学的展開にも成功し、遺伝子導入をはじめとする第二の目標も達成した。

第一目標の成果として「超音波脳血栓溶解装置」が完成するので、前臨床試験の実施スペース、さらに臨床実施場所の確保が課題となった。他施設で実験しなくてもすむような本学内でのスペースが益々必要になった。

実績は、原著（英文）2、総説2、学会発表26（含国際6）、分担執筆3、各種研究報告書9、特許取得1であった。

教育面：研究室配属の学生がいなく残念であった。しかし、従来から研究に参加していた学生が、国内学会の発表を積極的に行い、指導の効果の表われと評価している。なお、分子医用工学の体系的教育の必要性を感じているが、まずは国家試験に関連するような教育の参考資料作りを充実すべきと考えている。

社会面：行政からの依頼に応え、厚生労働省や総務省の調査・研究に協力し班員、座長代理として努力した。また、学会運営として、第 19 回日本脳神経超音波学会を本学で会長として開催した。また、第 3 回栓子検出と治療研究会会長なども務め、研究分野の充実普及に協力した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Manome Y, Nakamura M, Ohno T, Furuhashi H. Ultrasound facilitates transduction of naked plas-

mid DNA into clone carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. Hum Gene Ther 2000; 11: 1521-8.

- 2) Sugawara M, Niki K, Furuhashi H, Ohnishi S, Suzuki S. Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans. Heart Vessels 2000; 15: 49-51.

II. 総説

- 1) 塩貝敏之, 常塚千春, 古幡 博. 脳(頭蓋内の血流等)一超音波造影剤を用いた経頭蓋 color duplex sonography の現状と展望 (特に harmonic perfusion imaging について). Innervation 2000; 15(11): 93-9.
- 2) 中川清隆, 古幡 博. 経頭蓋ドプラ法(TCD). Med Technol 2000; 28(11): 1245-6.

III. 学会発表

- 1) Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H. Acceleration of thrombolysis *in vivo* by transcranial ultrasonication. 5th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Graz, May.
- 2) Shiohara T, Tsunetsuka C, Koshimura M, Takayasu N, Nagakane Y, Nakase T, Makino M, Nakajima K, Furuhashi H. Comparative visualization of brain tissue perfusion in various neurological disorders utilizing contrast-enhanced harmonic imaging in integrated backscatter and power doppler methods. 5th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Graz, May.
- 3) Sasaki S, Ikeda Y, Furuhashi H, Kino M, Miwa H. Decrease of abdominal subcutaneous fat thickness by sonication. ECO 2000. Antwerp, May.
- 4) Miwa H, Okuda H, Han L, Takaoka K, Tujita T, Furuhashi H, Kino M. Body Fat Reduction by sonication increase of free fat acid (FFA) in plasma by sonication of various frequency and intensity ultrasound. NAASO 2000. California, Oct.
- 5) Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H. Acceleration of thrombolysis by transcranial ultrasonication in *in-vivo*. Cerebrovascular Disease in Hawaii 2001. Hawaii, Feb.
- 6) Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Furuhashi H. Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow ratio with tissue plasminogen activator? 26th International Stroke Conference. Florida, Feb.
- 7) 古幡 博, 石橋敏寛. (シンポジウム)経頭蓋的超音

波照射による血栓溶解. 第 39 回日本エム・イー学会大会. 東京, 5月.

- 8) 古幡 博. (シンポジウム)頭部超音波治療技術. 第 73 回日本超音波医学会. 横浜, 5月.
- 9) 古幡 博. (会長講演)急性虚血性脳発作治療への挑戦. 第 19 回日本脳神経超音波学会. 東京, 6月.
- 10) 塩貝敏之, 常塚千春, 村越満里子, 高安奈津子, 永金義成, 中瀬泰然, 牧野雅弘, 中島健二, 古幡 博. (ワークショップ)経頭蓋 harmonic perfusion imaging の脳循環・代謝測定法としての意義: 神経放射線学的検査との関連. 第 19 回日本脳神経超音波学会. 東京, 6月.
- 11) 高安奈津子, 塩貝敏之, 常塚千春, 村越満里子, 永金義成, 中瀬泰然, 牧野雅弘, 中島健二, 古幡 博. (ワークショップ) 各種神経疾患における超音波造影剤を用いた経頭蓋 harmonic imaging の脳組織灌流の描出: Integrated Backscatter (IBS) 法と Power Doppler Imaging (PDI) 法の比較. 第 19 回日本脳神経超音波学会. 東京, 6月.
- 12) 塩貝敏之, 常塚千春, 村越満里子, 高安奈津子, 永金義成, 中瀬泰然, 牧野雅弘, 中島健二, 古幡 博. (ワークショップ) 経頭蓋 contrast-enhanced harmonic perfusion imaging: 臨床応用と問題点. 第 19 回日本脳神経超音波学会. 東京, 6月.
- 13) 深草元紀, 佐藤哲夫, 古幡 博. 咳嗽測定の比較一胸部加速度分析と音声分析一. 第 97 回日本内科学会総会. 京都, 4月.
- 14) 馬目佳信, 中村素行, 大野典也, 古幡 博. 超音波加速遺伝子導入法の *in vivo* 実験評価—マウス大腸ガン腫瘍抑制遺伝子の導入—. 第 39 回日本エム・イー学会大会. 東京, 5月.
- 15) 石橋敏寛, 秋山雅彦, 坂本好啓, 古幡 博. 家兎大腿動脈血栓モデルを用いた超音波併用血栓溶解療法の検討. 第 39 回日本エム・イー学会大会. 東京, 5月.
- 16) 安本明浩, 石橋敏寛, 山口泰広, 各務 裕, 長谷川智子, 星 順隆, 古幡 博. 超音波併用血栓溶解療法における照射波形の検討. 第 19 回日本脳神経超音波学会. 東京, 6月.
- 17) 塩澤友規, 中川清隆, 石橋敏寛, 岩城隆昌, 古幡 博. 経頭蓋超音波による頭蓋内温度上昇予測. 第 19 回日本脳神経超音波学会. 東京, 6月.
- 18) 山口泰広, 各務 裕, 橋本尚詞, 石橋敏寛, 長谷川讓, 高津光洋, 古幡 博. 経頭蓋超音波照射 (TUI) による血液脳関門開放の可能性を探る. 第 19 回日本脳神経超音波学会. 東京, 6月.
- 19) 三輪博秀, 佐々木温子, 周 哲男, 古幡 博, 木野正人. 腹部臍右部への超音波照射による局所皮下脂肪厚の減少. 第 21 回日本肥満学会. 名古屋, 10月.
- 20) 中川清隆, 石橋敏寛, 古幡 博. 診断用 TCD 長時間使用による頭蓋内温度上昇に関する *in vivo* 実験検

討, 第3回日本栓子検出と治療研究会(エンボラス研究会), 東京, 12月.

IV. 著 書

- 1) 古幡 博. 超音波の安全性工学. 日本脳神経超音波学会機関誌編集委員会編, 医工学の窓. 東京: 日本脳神経超音波学会, 2000, p. 23-37.
- 2) 古幡 博, 小川建重紀. 信頼性・安全性工学. 「第1種 ME 技術実力検定試験」講習会テキスト. 2000. p. 68-78.
- 3) 古幡 博. 電磁環境と医療技術. (財)医療機器センター編. 21世紀の医療機器技術. 東京: (財)医療機器センター, 2000. p. 137-9.

V. その他

- 1) 古幡 博, 住友製薬株式会社. 特許証 特許第3102655号 超音波制御による薬物放出製剤. 2000.
- 2) 櫻井靖久, 岩田博夫, 古川 孝, 菊地 真, 馬場功夫, 古幡 博. 平成12年度厚生科学研究費補助金医療技術総合研究「医療機器の医療におけるテクノロジーアセスメントに関する研究」報告書. 東京: (財)医療機器センター, 2000.
- 3) 高倉公明(女子医大), 古幡 博ほか. 電波の医療機器等への影響に関する調査研究報告書. 東京: (社)電波産業会, 2001.
- 4) 貫井英明(山梨大), 中里信和, 古幡 博, 星田 徹, 鎗田 勝. 法的脳死判定における脳波測定時のアーチファクトの原因と対策. 平成12年度厚生科学研究費補助金特別研究事業「脳死判定における脳波検査の課題に関する研究班」報告書. 2000. p. 3-4.
- 5) 菊地 真(防衛医大), 古幡 博. 医療機器のEMC基準並びにその実施法に関する研究. 2000.

薬物治療学研究室

助教授: 景山 茂 臨床薬理学, 糖尿病, 高血圧

研究概要

当研究室は1995年7月に発足した。名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学としたのは新薬開発のための臨床試験に特に重点を置くのではなく、内科薬物治療学という広い立場でアカデミアにおける臨床薬理学を実践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

インスリン抵抗性と高血圧との関係は私たちの長年の研究テーマである。降圧薬のインスリン感受性に及ぼす影響については既に多くの報告があり、私たちも多くの降圧薬について報告してきた。レニン・アンジオテンシン系を阻害する降圧薬のインスリン感受性に対する作用にはバラツキが認められた。そこで、レニン・アンジオテンシン系に影響する可能性のある遺伝子多型の同定を行い、降圧薬の作用を検討し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬に関する無作為化比較試験は終了した。現在、アンジオテンシンII受容体拮抗薬について無作為化比較試験を行っている。

インスリン抵抗性に関与し得る遺伝子である $\beta 3$ 受容体およびペロキシソーム増殖薬応答性受容体 γ の遺伝子多型とグルコースクランプ法によって示されるインスリン感受性との関連を検討している。また、レニン・アンジオテンシン系とインスリン抵抗性との関連についてはアンジオテンシノジェンの遺伝子多型を検討している。

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グルコースクランプ下で、間接熱量測定法を用いてヒトを対象に検討している。

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。本学でも1998年7月に附属病院に治験管理室の設置が承認され、1999年2月に開設された。これに伴い治験コーディネーター4名が導入され、活動を開始した。治験コーディネーターに対して治験, GCP, 臨床試験, 等の教育活動を行ってきた。これらは治験に留まらず、将来より質の高い臨

床研究を行うためには不可欠のインフラストラクチャーである。また、新GCP下においては治験コーディネーターなしに治験を行うことは多くの場合困難であり、仮に行ったとしても質の高い治験を行うことはできないであろう。

本学の治験実施体制が新GCPに適合するよう各種の整備を行い、治験コーディネーターを導入した本学の治験は順調に進行している。2000年度は治験コーディネーターを導入した治験は全体の約50%に達した。

また、新GCP下で国際的な基準から見て批判に耐え得る臨床試験がわが国に定着するよう学内外で活動している。

「点検・評価」

1) 研究

ヒトを対象とした臨床薬理学的研究を行っている。F3病棟にclinical laboratoryがあり、ここで患者あるいは健常者を対象に糖尿病・高血圧・高脂血症の治療薬に関する研究を行っている。

ヒトを対象とする研究はわが国では立ち後れている。とりわけ被験者のリクルートに困難を来している。これは一研究室の問題ではなく、わが国の医療制度や社会の伝統・文化に関係することなので一朝一夕の解決は困難である。しかし、治験管理室の活動を通じてこの点も解決したいと考えている。

ゲノム時代を迎えpatient-orientedの臨床研究においてもpharmacogenomicsの導入は不可欠である。この方面の研究を充実している。

2) 教育

臨床薬理学の講義は1995年度までは6年生を対象に年間6コマ行われていた。これが1996年度から9~10コマに増やされ内容も充実してきた。ところが、1998年度から突然臨床薬理学の講義が廃止されてしまった。2001年度より薬物治療学として4コマの講義が復活した。薬物療法抜きの現代医療は考えられない中では、臨床薬理学は卒前教育では必須と思われる。

3) 治験管理室の運営

2000年度は治験コーディネーター7名(専任3名, 兼任4名) および治験管理室専属の事務局員3名が活動しており、本院の治験環境は大幅に改善した。今後は治験管理室の体制が単に治験に留まることなく、臨床研究全般を推進する施設に発展することが望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kageyama S, Nakamichi N, Sekino H (Sekino Hosp), Fujita H (Tsurumi Univ), Nakano S (Oita Med Univ). Comparison of the effects of acarbose and voglibose on plasma glucose, endogenous insulin sparing, and gastrointestinal adverse events in obese subjects: a randomized, placebo-controlled, double-blind, three-way crossover study. *Curr Ther Res* 2000; 61: 630-45.
- 2) Yamamoto J, Kageyama S, Sakurai T, Ishibashi K, Mimura A, Yokota K, Aihara K, Taniguchi I, Yoshida H, Tajima N. Insulin resistance and angiotensinogen gene polymorphism. *J Hypertens* 2000; 18(Suppl 4): S135.
- 3) Yamamoto J, Kageyama S, Sakurai T, Ishibashi K, Mimura A, Yokota K, Aihara K, Taniguchi I, Yoshida H, Tajima N. Insulin resistance and renin-angiotensin system gene polymorphism. *Hypertens Res* 2000; 23: 74.
- 4) Urashima M, Suzuki H, Yuza Y, Akiyama M, Ohno N, Eto Y. An oral CD40 ligand gene therapy against lymphoma using attenuated *Salmonella typhimurium*. *Blood* 2000; 95(4): 1258-63.
- 5) Teoh G, Tai YT, Urashima M, Shirahama S, Matsuzaki M, Chauhan D¹⁾, Treon SP¹⁾, Raje N¹⁾, Hideshima T, Shima Y, Anderson KC¹⁾ (Dana-Farber Cancer Inst, Harvard Med Sch). CD40 activation mediates p53-dependent cell cycle regulation in human multiple myeloma cell lines. *Blood* 2000; 95(3): 1039-46.
- 6) Akiyama M, Yamada O, Akita S, Urashima M, Horiguchi-Yamada J, Ohno T, Mizoguchi H, Eto Y, Yamada H. Ectopic expression of c-myc fails to overcome downregulation of telomerase activity induced by herbimycin A, but ectopic hTERT expression overcomes it. *Leukemia* 2000; 14(7): 1260-5.

II. 総説

- 1) 景山 茂. インスリン抵抗性改善薬と α グルコシダーゼ阻害薬一体内動態—薬のサイエンス2000; 4: 29-31.
- 2) 景山 茂. 新しい糖尿病治療薬の臨床薬理. 今月の治療2000; 8: 689-93.
- 3) 北村正樹, 景山 茂. 抗生物質・化学療法薬と食物との相互作用について. 耳展2000; 43: 158-60.
- 4) 景山 茂. 糖尿病治療薬の臨床薬理. 臨床薬理2000;

実験動物施設

III. 学会発表

- 1) 景山 茂. (シンポジウム)糖尿病治療薬. 第21回日本学術会議薬理学研連臨床薬理シンポジウム. プジッング試験のあり方—科学と行政—. 札幌, 9月.
- 2) 北村正樹, 菊野史豊, 櫻井達也, 横田邦信, 景山 茂, 田嶋尚子. 薬剤の適正使用への試み—トログリタゾン使用患者調査より—. 第21回日本臨床薬理学会. 札幌, 9月.
- 3) 山本純子, 景山 茂, 根本昌実, 佐々木 敬, 櫻井達也, 石橋健一, 三村 明, 相原一夫, 横田邦信, 田嶋尚子. PPAR γ 2 遺伝子変異とインスリン抵抗性—グルコースクランプ法による検討. 第117回成医学会総会. 東京, 10月.

IV. 著 書

- 1) 景山 茂. α 遮断薬. 熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一. 高血圧ナビゲーター. 東京: メディカルレビュー社. 2000. p. 210-1.

V. その他

- 1) 景山 茂. 第20回日本学術会議薬理学研連臨床薬理シンポジウム記録「エンドポイントのあり方—Evidence-Based Medicine への情報提供」. 臨薬理 2000; 31: 567-8.

教授: 大川 清 腫瘍生化学, 病態生化学
(兼任)
助教授: 岩城 隆昌 実験動物学 (特に齧歯類の解剖学, ビーグル犬の繁殖生理学)

研究概要

I. マウスの断面解剖アトラス出版

マウスは古くから実験動物として使われ, 20世紀初頭には研究目的に合わせて各種の近交系, ミュータント系, クローズドコロニーやそれらの交雑系が, さらに近年, 各種病気の解明・治療等の研究に遺伝子導入マウスや遺伝子破壊マウスが全世界で新たに産生されるようになり, 今や近代医学をはじめとする生命科学研究に欠かせない動物となっている。遺伝子導入マウスや遺伝子破壊マウスは遺伝子の作用機構の解析上, 個体の変異を正確に把握することは重要なステップと位置づけられ, そのため形態異常を的確に観察する能力や発見した異常が系統間の自然発生異常と異なると判断するための解剖学的な知識の要求が高まっている。一方, CT (computed axial tomography), 超音波エコー, MRI (magnetic resonance imaging), SPECT (single photon computed tomography) や PET (positron emission tomography) 等の画像診断装置の発達により, 生体内の情報が無侵襲に手に入るようになり, 小型の実験動物を用いた研究にも利用されるようになってきた。これらの画像解析には断面的・立体的な解剖学的知識が必要とされることから生体の情報が理解しやすいかたちの解剖学の参考書が要望されるようになってきている。我々は解剖学第1と共同で平成5年に, 実験動物の断面解剖アトラス・ウサギ編を, 平成9年に実験動物の断面解剖アトラス・ラット編 (上2冊・チクサン出版社・英語, 日本語併記) を出版した。この経験を生かし, マウスの解剖アトラスを出版することを計画, 近く丸善(株: 東京)より発売することとなった。本アトラスは以下の点を留意して作成した。

1) 無固定 (断面画像は安楽死・脱毛処理後に—40°C 近くで凍結した動物を, ダイヤモンドディスクソーを使用して切断, 生理食塩液にて融解後に写真撮影) で生体に近い状態の解剖カラーアトラスを作成し, 生体の断面情報を研究する研究者の参考に成り得ることを計った。2) 図は血管造影図を除き, 全

てカラー写真で構成（総図譜 150 ページ）し、しかも紙面の許す範囲で大型に配した。3) 断面解剖と平行して切断面の X 線写真やマクロ写真を配して、体の中での位置的状态が立体的に理解しやすいように工夫した。4) 解剖名は日本語と英語を同時に表記し、読者が日本語と同時に英語の解剖名も把握できるように企画した。

II. 黄体の血管退行に関わる TNF- α の作用について

黄体の退行には、マクロファージやそれに由来する腫瘍壊死因子 (TNF- α) といったサイトカインが関与することが知られている。我々はこれまで、TNF- α が家兔の黄体組織を走行する血管に対して退行的に作用することを電顕的に証明し、加えて、TNF- α が黄体存在下で卵巣血流量を減少させることを報告してきた。今回、この血管退行がプロスタグランジン (PG) を介したのか、あるいは TNF- α の直接作用であるかを知るために PG 合成阻害作用を有するインドメサシン (IM) を用いて検討したところ、IM の投与に関わらず TNF- α は家兔の黄体血管を退行させ、卵巣血流量を減少させる結果を得た。このことより、TNF- α は黄体の血管に対して直接的な退行作用を示すことが明らかにされ、TNF- α は黄体退行に重要な因子であることが示唆された。

III. 実験動物施設を利用する講座等との共同研究

本学において行われている動物実験に研究支援のかたちで参画した。本年度に行われたこれらの研究支援は以下の通りである。① 超音波を用いた血栓溶解に関する研究 (ME 研究室)、② 超音波を用いた脳内 DDS に関する研究 (ME 研究室)、③ 漢方製剤を用いた腸管運動の制御に関する研究 (外科学講座)、④ ラジアルフロー型バイオリアクターによる人工肝の開発と応用に関する研究 (内科学・外科学・薬理学等)。

「点検・評価」

施設の移転計画が持ち上がり、関係資料や移転計画案作成のため多くの時間が必要とされた。また柏病院に新設された臨床医学研究所内に動物実験施設が完成し、助手 1 名が派遣となり、結果として今年度は研究活動に限った評価としては大きな飛躍は出来なかった。しかしながら解剖学第 1 と共同で製作したマウスの断面解剖アトラスが出版されると、世界で最初の写真構成のマウスカラーアトラスとなる

予定で、内外の実験動物学会関係者から大きな期待が持たれている。一方当施設の岩城は実験動物技術の編集部長とし同学会誌 2000 年 Vol.35, No1&2 の発行、また公私立大学実験動物施設協議会常任幹事とし同協議会記録 No 8 の作成に関与した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nariai K, Numazaki S, Iwaki T, Okawa K, Kondo M, Tanaka T, Kanayama K. Quantitative and qualitative evaluation of macrophage collected from the rabbit corpora lutea. J Reprod Immunol 2000; 43: 13-4.
- 2) Nariai NK, Kitagawa K, Nariai K, Kosaka T, Kuwabara M, Kiuchi Y. Active-oxygen involvement in canine NK-mediated cytotoxicity. J Vet Med Sci 2000; 62: 457-60.

II. 総説

- 1) 岩城隆昌. 獣医師のインターネット利用法. パソコン初心者がインターネットを利用するには. 日獣師誌 2000; 53(7): 495-9.
- 2) 岩城隆昌. 獣医師のインターネット利用法. インターネットを利用した情報収集とその検索 (国内編). 日獣師誌 2000; 53(8): 557-63.
- 3) 岩城隆昌. 獣医師のインターネット利用法. インターネットを利用した情報収集とその検索 (国外編). 日獣師誌 2000; 53(9): 639-46.

III. 学会発表

- 1) 成相孝一, 沼崎 進, 岩城隆昌, 大川 清. (ワークショップ) TNF- α が黄体の血管におよぼす影響 (IV) -TNF- α による黄体期の卵巣血流量減少は PG の作用を介さない-. 第 130 回日本獣医学会. 大阪, 10 月.
- 2) 成相孝一, 沼崎 進, 岩城隆昌, 小澤真帆, 大谷 功, 金山喜一, 田中忠夫, 大川清. TNF- α が黄体期の卵巣血流量および黄体の血管内皮細胞の形態におよぼす影響. 第 15 回日本生殖免疫学会. 東京, 12 月.
- 3) 小澤真帆, 松本幸恵¹⁾, 成相孝一, 森 裕紀子, 新家秀, 岡本愛光, 斉藤三郎, 中村正孝¹⁾(¹医科歯科大), 田中忠夫. 妊娠維持機構における indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) の関与. 第 15 回日本生殖免疫学会. 東京, 12 月.
- 4) 岩城隆昌, 早川俊之, 山下 廣, 横田節子. マウスの解剖カラーアトラス出版のための研究 II. 第 47 回日本実験動物学会総会. 徳島, 5 月.

V. その他

- 1) 岩城隆昌, 大島寛一(岩手県獣医師会), 蔵内勇夫(福岡県獣医師会), 志村亀夫¹⁾, 田浦保穂(山口大), 竹内啓(日大), 西村亮平(東大), 萩尾光美(宮崎大), 濱岡隆文¹⁾(農水省), 南毅生(南動物病院), 山村穂積(北川動物病院). 獣医師届け出ソフト Ver. 1.0 J. 東京:(社) 日本獣医師会, 2000.

アイソトープ実験施設

教授: 福田 国彦	放射線診断学
(兼任)	
助教授: 瀧上 誠	放射線物理学, 放射線管理学
	学
講師: 吉沢 幸夫	分子遺伝学

研究概要

I. 黄色ブドウ球菌 *eta* 遺伝子下流の DNA 塩基配列

ETA (Exfoliative toxin A) 変換ファージ ϕ -ZM-1 より PCR を用いて *eta* 遺伝子を含む DNA 断片を調製し, LI-COR 社製 DNA シーケンサー 4000L で塩基配列を決定したところ, *eta* 遺伝子の停止コドンから数えて 328 塩基下流に, 血清型 B に属する黄色ブドウ球菌ファージのアタッチメントサイトコア構造と高い相同性を示す領域があった。コア構造の前後にはダイレクトリピートが二つずつ存在したが, ダイレクトリピートの塩基配列には他のファージと相同性が認められなかった。*eta* 遺伝子下流の DNA 塩基配列解析により, ETA 産生菌にのみ存在する *exp* 遺伝子と *eta* 遺伝子の下流に, 黄色ブドウ球菌ファージに共通の塩基配列, ϕ -ZM-1 に特有の塩基配列, 黄色ブドウ球菌に共通の塩基配列の順で存在すると考えられた。

II. アイソトープの利用および測定法に関する研究

³H, ¹⁴C を含む気体状放射性試料の測定には液体シンチレーション測定が用いられているが, 測定に先立ちガス状試料を捕集するための試料調製が不可欠である。例えば, ³H 水蒸気ではコールドトラップ法, 水バブラ法, ¹⁴CO₂ ではエタノールアミンにより捕集し, 捕集した試料を, 液体シンチレータに加えて測定試料とする。このように, 試料調製は核種および試料の物理的・化学的状态により異なり, 多種多様な試料調製法が報告され, 現在では, ほぼ確立された技術となっている。しかしながら, ガス状試料の調製は捕集装置の使用をはじめ, 時間がかかり, 煩わしいだけでなく, 捕集効率など多くの誤差要因を含むため, 測定結果の信頼性が低いなどの問題点も指摘されている。これらの多くの問題点を解消するために, 霧状シンチレータを開発し, 気体状の放射性試料を直接測定する新しい方法を提案した。すなわち, 超音波発生装置を用いることにより

液体シンチレータを容易に霧状に変化させることができる。本法を用いることにより、 ^3H および ^{14}C など気体状試料の高精度での放射能濃度の決定が可能になり、多方面へ応用できる。

ガスランタンのマントルには、放射性でしかも核原料物質であるトリウムを含むものがあり、未だにキャンプなどにおいて広く使われている。我々は、市販のマントル 11 種類について、トリウムの含量とそれによる推定被曝線量、および燃焼時に生じる放射性ガスに関して調査を行った。その結果、マントルはトリウムを含むものと含まないものに二分されたが、両者の明るさに大きな違いはないことが明らかになった。マントル 3 個入りのパッケージにより、最大で年 6.5 mSv の被曝が想定された。トリウム含有の有無に関して、容器に表示をすることにより、利用者が選択できるようにすることが望ましいと思われる。

「点検・評価」

教育については、RI 利用の基礎技術の習得を目的として大学院共通カリキュラムを担当した。RI 実験施設の利用者に対しては、進展する RI 利用技術の導入と普及を図るとともに、特に、RI 施設を初めて使用する実験者に対して、放射線の安全取扱いに対するアドバイスをを行っている。なお、本年度は、放射線障害防止法令に基づく教育訓練を 8 回実施し、192 名が受講し、21 講座 136 名が RI 使用者として登録した（本年度の RI 搬入：129 件、使用量：4.7 GBq）。

研究面については、黄色ブドウ球菌が産生する ETA (Exfoliative toxin A) に対応する遺伝子がバクテリオファージ上にあることを昨年明らかにしたが、本年はその塩基配列を決定し、その役割を検討した。一方、放射線測定法として霧状シンチレータを開発した。この技術は気体状放射性試料の新しい発想に基づく測定法として評価され、これからの進展により、多方面への応用が可能となる。なお、少ない人数で効果的に研究を進めるため、本施設では本学内外との共同研究を積極的に行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujii H (Tokyo Med and Dent Univ), Matsuno K (Fujiden Co.), Takiue M. Hybrid radioassay of multiple radionuclide mixtures in waste solutions using liquid and NaI(Tl) scintillation monitors. Health Phys 2000 ; 79(3) : 294-8.

- 2) Furuta E (Ochanomizu Univ), Yoshizawa Y, Aburai T (Int'l Univ of Health and Welfare). Comparisons between radioactive and non-radioactive gas lantern mantles. J Radiol Prot 2000 ; 20 : 423-31.

III. 学会発表

- 1) 吉沢幸夫. 黄色ブドウ球菌 *eta* 遺伝子下流の DNA 塩基配列の解析. 第 73 回日本細菌学会総会. 札幌, 5 月.
- 2) Yoshizawa Y, Sakurada J, Masuda S. Exfoliative toxin A is encoded by phage. 9th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections. Kolding, June.
- 3) 吉沢幸夫. 黄色ブドウ球菌 *eta* 遺伝子下流の DNA 塩基配列. 第 117 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 4) 藤井張生(東医歯大), 松野 清(富士電エンジ), 瀧上 誠. 核医学用 β 線水モニタの構築. 第 37 回理工学同位元素研究発表会. 東京, 7 月.

動の抑制効果には影響しないことが示唆された。

VI. 高齢期の骨格筋の廃用性変化と酸化ストレス

HUに伴う骨格筋の病態とそれに及ぼす抗酸化ビタミン補充(α -tocopherol, 50 mg/kgを隔日、腹腔内投与)の効果をも若齢(4ヶ月齢)および高齢(25ヶ月齢)ラットを用いて検討した。HUによるヒラメ筋の最大張力、筋原線維蛋白濃度の低下は若齢期に比べ高齢期で顕著であった。若齢期ではHUによりMHCIIaの減少とIIXの増加がみられたが、高齢期ではMHCの変化はみられなかった。ビタミンE補充により筋内ビタミンE濃度は約2倍に増加し、過酸化脂質濃度は低下したが、HUによる変化に影響しなかった。高齢期の顕著な萎縮は酸化ストレスの増大に起因するものではないと結論された。

「点検・評価」

今年度も引き続き、看護学科、第三看護専門学校、第三看護専門学校の体育実技(第三看護専門学校、夏期教育キャンプを含む)ならびに医学科の研究室配属を担当し、学生教育に成果をあげた。研究面では個々の研究者が科学研究費の採択により充実した研究成果の蓄積に努力している。また、本年度から(株)三菱ウェルファーマからの委託研究を受け、「筋クランプ発症機序解明の基礎的研究」を実施し、成果を得ている。研究成果の論文発表になお一層の努力が必要と思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 春日規克(愛知教育大)、石原昭彦(京大)、上勝也(大阪体育大)、下村喜治(名古屋工業大)、杉浦崇夫(山口大)、竹倉宏明(鹿屋体育大)、辻本尚弥(久留米大)、的場秀樹(徳島大)、山内秀樹、後藤山下勝正(聖マリアンナ医大)。発育期の骨格筋に対する至適運動に関する研究。体力科学 2001; 50(1): 55-7.
- 2) 殷祥洙、益子詔次(宇都宮大)、山内秀樹、猪飼哲夫、米本恭三(都立保健科学大)。大腿骨骨萎縮の予防に関する実験的研究。リハ医 2001; 38(3): 203-10.

III. 学会発表

- 1) 小川芳徳、宮野佐年。歩行中の単一運動単位活動とその発火開始角度。第37回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京、6月。[リハ医 2000; 37(11): 777]
- 2) 山内秀樹、宮野佐年。ラット内側腓腹筋線維タイプの分布特性と非荷重による変化。第37回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京、6月。[リハ医 2000;

37(12): 1102]

- 3) 小川芳徳、宮野佐年。トレーニングマウスと顆粒球。第55回日本体力医学会大会。富山、9月。[体力科学 2000; 49(6): 724]
- 4) 山内秀樹、刈谷文彦(国際武道大)、宮野佐年。後肢懸垂によるラットヒラメ筋の機能的変化に及ぼすビタミンE投与と等尺性荷重負荷の影響。第55回日本体力医学会大会。富山、9月。[体力科学 2000; 49(6): 779]
- 5) 小川芳徳、宮野佐年。総運動量の違いが免疫臓器に及ぼす影響。第117回成医会総会。東京、10月。[慈恵医大誌 2000; 115(6): 623-4]
- 6) 安保雅博、宮野佐年、植松海雲、大熊るり、殷祥洙、山内秀樹、脳卒中モデルラットの評価。第117回成医会総会。東京、11月。[慈恵医大誌 2000; 115(6): 635-6]
- 7) 山内秀樹、刈谷文彦(国際武道大)、宮野佐年。骨格筋の廃用性変化に対する加齢とビタミンE補充の影響。第78回日本生理学会大会。京都、3月。

宇宙航空医学研究室

教授：栗原 敏 環境生理学
助教授：須藤 正道 航空・宇宙医学，重力生理学，情報科学

研究概要

I. 7日間の6° head-down bed restによる体脂肪の変化に関する研究

健康な男性6名(年齢25.5±3.0歳)を被験者とし、6° Head-Down Bed Restによる模擬無重量状態を7日間負荷した。ベッドレストの条件としては、1日に1回に限り15分以内の便器にて座位での排便を許可した以外は6°ヘッドダウンの状態を維持させた。また、1日の摂取カロリーは2,300~2,500 kcalとした。1日の食事以外の水分摂取量は1リットル以上1.5リットル未満の摂取を義務づけた。飲料水はカフェインを含有しない水または麦茶とした。

その間、毎日起床後朝食前に、体脂肪を生体インピーダンス法により測定した。測定はイー・アンド・デー社の体脂肪計を用い、手首と足首に電極を装着し、50 kHz, 800 μAの微弱電流を流し、抵抗値を測定し、性別、身長、体重を入力し、体脂肪を推定した。身長はベッド上で、メジャーにより測定した。体重は、パラマウント社のデジタルスケール付きI.C.Uベッドを用いベッドレストの状態のまま測定した。その結果、体脂肪率は1人の被験者を除いて、ベッドレストによる模擬微小重力曝露により減少した。

II. 水平面上回転負荷による空間認識機能の変化に関する研究

健康成人男性17名、女性1名を被験者として、額を中心として身体軸を30秒間水平回転させ、その後で空間認識機能の変化を観察した。水平回転の方向は右回転と左回転の両方を行なった。両実験の間には十分な休息をとり前回の実験の影響がでないようにした。空間認識機能測定は、コンピュータにより同心円上を回転する2点を液晶画面に表示させ、それをジョイスティックの操作により、その2点を垂直および水平方向にあわせる動作を行わせ、実際の垂直軸および水平軸との差を求めた。今回の結果では、右回転後は12.5%、左回転後は22.6%空間認識機能は低下した。なぜ回転方向による差が生じたかについては現在検討中である。

III. 共同研究

1) 宇宙環境利用に関する地上研究

(1) 直線加速度負荷による耳石機能の研究

耳石器への直線加速度刺激が空間識に与える影響について東京厚生年金病院と研究を行った。実験装置は宇宙開発事業団筑波宇宙センターの直線加速度負荷装置を用いて身体軸のZ軸(頭足)方向に直線加速度を仰臥位にて負荷した時の空間認識機能の変化を当研究室が開発した空間認識測定装置を用いて観察した。

(2) 微小重力環境における脳循環と覚醒水準変化のパフォーマンスに及ぼす影響

微小重力環境における体液分布の変化に関して順天堂大学医学部と研究を行った。今回は微小重力環境の模擬法として知られている6° head-down bed restが水平臥床とどの程度違うのかを調べるために、3日間のbed restを6° head-down bed restと水平とで行い、それぞれの体液分布を胸部、腹部、大腿部、下腿部にわけ測定を行った。

2) 航空宇宙技術研究所との共同研究

模擬無重力負荷初期に起こるパフォーマンスの変化を調べるために1時間の6° head-down bed rest研究を行った。そのうち体液分布に関する測定を担当し、インピーダンス法により測定した結果の解析を引き続き行った。

「点検・評価」

本年度の研究も学外での共同研究が主となり、空間識、体液分布の測定において成果を得た。当研究室が開発した、測定装置は他大学、機関からも共同研究の依頼があり、高い評価を受けた。研究成果に対し学会発表は行っているが論文発表が少ないことが反省点である。

教育面では、医学科4年生の研究室配属において、水平面上回転負荷による空間認識失調の機序解明のためのデータの取得を行い、研究の計画から論文作成(レポート)まで一連の作業の指導ができた。講義に関しては、医学科1・2年生、慈恵看護専門学校、慈恵青戸看護専門学校、慈恵第三看護専門学校の1年生の講義を担当し、生理学、情報科学、コンピュータ演習、臨床疫学の講義・演習を行い教育成果をあげた。

また、日本宇宙航空環境医学会の事務局として、学会運営、事務、会計、学会誌編集などの作業を行い、学会に対する貢献をした。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kamiya A¹⁾, Iwase S¹⁾, Sugiyama Y¹⁾, Mano T¹⁾ (¹Nagoya Univ), Sudoh M. Vasomotor sympathetic nerve activity in men during bed rest and on orthostasis after bed rest. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71(2): 142-9.
- 2) 吉田 茂, 石井正則, 須藤正道, 添田一弘, 八代利伸, 森山 寛, 五十嵐眞(日大). 直線加速度刺激負荷による重力軸認知の影響. *Equilibrium Res* 2000; 59(2): 147-51.

III. 学会発表

- 1) Ishii M, Yoshida S, Soeda K, Nakamura M, Moriyama H, Sudoh M, Akiyama K, Sekiguchi C. Studies on spatial orientation and posture control, and changes in otolith function due to linear acceleration loading. *Aerospace Medical Association, 71st Annual Scientific Meeting. Houston, May. [Aviat Space Environ Med 2000; 71(3): 338]*
- 2) 吉田 茂, 石井正則, 須藤正道, 中村将裕, 谷口雄一郎, 片山直美¹⁾, 森 滋夫¹⁾ (¹名古屋大学環境医学研究所), 森山 寛. 直線加速度負荷後の体性感覚入力, 空間識に与える影響. 第59回日本めまい平衡医学会総会. 東京, 11月. [*Equilibrium Res* 2000; 59(5): 468]
- 3) 須藤正道, 関口千春, 栗原 敏. 7日間の6° head-down bed rest による体脂肪の変化. 第46回日本宇宙航空環境医学会総会. 東京, 11月. [*宇宙航空環境医* 2000; 27(4): 87]
- 4) 須藤正道. (シンポジウム)微小重力環境における体液分布. 第78回日本生理学会大会. 京都, 3月. [*Jpn J Physiol* 2001; 51(Suppl): S66]

医学教育研究室

- 室長・教授: 栗原 敏(教学委員長) ~2000年
12月31日
川村 将弘(教学委員長) 2001年1
月~
- 専任・助教授: 福島 統(解剖学第1より出向)
兼任・助教授: 柏木 秀幸(外科学第2より出向)
兼任・講師: 伊坪真理子(内科学(消化器・肝臓)
より出向)
- 兼任・講師: 川村 哲也(内科学(腎臓・高血圧)
より出向)
- 兼任・講師: 中田 哲也(内科学(消化器・肝臓)
より出向)
- 兼任・講師: 尾上 尚志(脳神経外科学より出向)
兼任・講師: 加園 克己(生理学第1物理学研究
室より出向)
- 兼任・講師: 松島 雅人(総合診療部より出向)
兼任・助手: 古谷 伸之(総合診療部より出向)
兼任・助手: 佐々木英樹(内科(循環器)より出
向)

活動概要

平成11年4月1日に教学委員長を室長に医学教育研究室が設置された。学内公募により専任・兼任教員が2年任期で任命された。本年度は最終任期の年度である。医学教育研究室はカリキュラム構造の複雑化に伴い、6年一貫医学教育をコーディネートし、医学教育に導入される新しい教育技法を調査・研究し、膨大化する教育業務をサポートする専門機関として設置された。おもな業務は、① 医学教育関連資料の収集、分析、検討、② 授業改善(授業参観、アンケート調査とそのフィードバック、教員への教育技法支援)、③ Faculty Development (Teacher Training, カリキュラム特別検討会、学内説明会など)の実施、④ 学外実習支援、⑤ OSCE 実施支援、⑥ テュートリアル教育支援などである。

これからの医学教育は教員と学務事務職員との連携が重要な課題となる。少人数教育での学生・教員管理、個々の学生の成績管理などますます複雑化する教育業務に対応できる部署としての発展が望まれる。

I. ワークショップ等への参加

- 1) 日本高等教育学会 (5月20・21日: 桜美林大学): 福島 統助教授

- 2) 大学教育学会 (6月3・4日: 千葉大学): 福島 統助教授
- 3) 医学教育指導者フォーラム (7月11・12日: 東京): 福島 統助教授
- 4) 医系大学倫理委員会連絡会議: 福島 統助教授 (7月15日: 杏林大学医学部)
- 5) 医学教育学会医学教育ユニット会議 (7月25日: 仙台): 福島 統助教授
- 6) 大学授業を考えるワークショップ (7月31日～8月2日: 浜松): 福島 統助教授
- 7) 第20回国内医科大学視察と討論の会 (9月20・21日: 金沢医科大学): 福島 統助教授
- 8) 第5回基本的臨床技能の教育法ワークショップ (10月7～9日: 日赤武蔵野短期大学): 佐々木英樹助手
- 9) 医療倫理フォーラム (10月28日: 国連大学): 福島 統助教授
- 10) 第27回医学教育者のためのワークショップ (11月26日～12月1日: 富士研修所): 福島 統助教授
- 11) 第2回SP養成者のためのワークショップ (12月9・10日: 名古屋): 中田哲也講師
- 12) 第1回 Advanced PBL Curriculum Workshop (1月29日から2月2日: ハワイ): 福島 統助教授, 伊坪真理子講師
- 13) Guy's, King's, and St. Thomas' 医科大学視察 (3月17～31日: 英国): 柏木秀幸助教授, 福島 統助教授, 古谷伸之助手

II. 学内FDへの支援

- 1) 6年生への国家試験説明会 (4月1日: 2階講堂)
- 2) 5年生への国家試験説明会 (4月1日: 南講堂)
- 3) 臨床教員への臨床実習 OSCE 説明会 (4月14日: 第三病院)
- 4) 臨床教員への臨床実習 OSCE 説明会 (4月20日: 本院)
- 5) 臨床教員への臨床実習 OSCE 説明会 (4月24日: 本院)
- 6) 第26回カリキュラム特別検討会 (4月26日: 南講堂)
- 7) 臨床教員への臨床実習 OSCE 説明会 (5月9日: 青戸病院)
- 8) 臨床教員への臨床実習 OSCE 説明会 (5月16日: 柏病院)
- 9) 第17回 Teacher Training (5月27日: 国領

校)

- 10) 6年生への国家試験説明会 (7月19日: 3階講堂)
- 11) 5年生への臨床実習 OSCE 説明会 (7月26日: 2階講堂)
- 12) 第18回 Teacher Training (7月27・28日: 東京ガーデンパレス)
- 13) 6年生への国家試験説明会 (8月28日: 南講堂)
- 14) 臨床実習 OSCE 説明会 (10月27日: 2階講堂)
- 15) 第27回カリキュラム特別検討会 (11月21日: 南講堂)
- 16) 診断学 OSCE 説明会 (12月5日: 2階講堂)
- 17) 公開医学教育セミナー (2月28日: 3階講堂)

III. 学内教育ユニット・教育関係委員会の支援

医学総論, 症候学演習, 臨床医学演習 (テュートリアル), 診断学 OSCE, 臨床実習 OSCE, 学外実習などの講座をまたがる教育ユニットの支援を行った。また, これらの教育活動に関係する委員会に参加している。その他に, U1棟教育備品ワーキンググループ, 1年生教育検討ワーキンググループ, コンピュータ教育検討ワーキンググループ, 国領校コンピュータ演習室準備委員会に参加した。

IV. 学外活動

- 1) 文部省教育プログラム研究・開発事業 臨床医学教育カリキュラム検討部会 (外科系) 委員
- 2) モデル・コア・カリキュラムワーキンググループ委員
- 3) 臨床実習開始前の学生評価のための共用試験システムに関する研究班 専門委員
- 4) 厚生科学研究「医師国家試験の改善に関する研究」分担研究「OSCEの標準化に関する研究」研究協力者
- 5) 医学教育学会編集委員
- 6) 医学教育学会卒前教育委員

V. 大学紹介・入試説明など

- 1) 入試説明 (9月12日: 両国予備校)
- 2) 入試説明 (10月7日: 代々木ゼミナール)
- 3) 大学説明 (10月21日: 慈恵祭)
- 4) 大学説明 (10月29日: 城南予備校)

研究業績

I. 原著論文

- 1) 木村直史, 福島 統, 栗原 敏, 黒沢博身. A, K および X 形式からなる多肢選択問題における知識レベルの推定. 医教育 2000; 31: 435-42.

III. 学会発表

- 1) Morita T, Yamazaki Y, Yoshida K, Fukushima O, Koizumi S, Tanabe M, Ogami M. Result of survey on basic clinical skills for undergraduate surgical education in Japan. Association for Surgical Education 20th Annual Meeting. Toronto, May.
- 2) 中島幸則, 太田 真, 小原 誠, 河野照茂, 福島 統, 小笠原定雅. 医学教育における Early Clinical Exposure としての心肺蘇生実習. 第 23 回日本プライマリ・ケア学会. 那覇, 7 月.
- 3) 木村直史, 福島 統, 栗原 敏, 黒澤博身. 多肢選択問題試験における知識レベルの推定. 第 32 回医学教育学会総会. 仙台, 7 月.
- 4) 古谷伸之, 福島 統, 阿部俊昭. 問題解決型臨床医学教育のための探索型患者モデルによるチュートリアル教育の試み. 第 32 回医学教育学会総会. 仙台, 7 月.
- 5) 森田孝夫, 山崎洋次, 福島 統, 吉田和彦, 小泉俊三, 大上正裕, 田辺正裕. 卒前外科系教育における学習行動目標に関する全国アンケート調査報告一日米間の学習目標の比較. 第 32 回医学教育学会総会. 仙台, 7 月.
- 6) 古谷伸之, 平本 淳, 中田哲也, 西山晃弘, 加園克己, 松島雅人, 佐々木英樹, 尾上尚志, 川村哲也, 伊坪真理子, 柏木秀幸, 福島 統, 栗原 敏. Required Curriculum (必須カリキュラム) のための臨床実習コーディネーターの提案. 第 117 回 成医会総会. 東京, 10 月.
- 7) 福島 統. (教育講演)チュートリアル, オスキー医学教育. 第 1 回小児医学教育研究会. 東京, 9 月.

IV. その他

- 1) 山崎洋次, 福島 統, 吉田和彦, 小泉俊三, 田辺政裕, 森田孝夫, 大上正裕. 「医学における教育プログラム研究・開発事業」臨床医学教育カリキュラム検討部会—外科系—最終報告書. 2001.
- 2) 福井次矢, 松井邦彦, 平 憲二, 加我君孝, 神津忠彦, 畑尾正彦, 植村研一, 伴信太郎, 山本博道, 吉田素文, 瀬戸口聡子, 岩田 勲, 福田康一郎, 山崎洋次, 福島 統, 後藤英司, 井阪直樹, 阿部好文. 効果的な臨床実習の導入, 実施のあり方に関する調査研究(研究課題番号: 104000016) 平成 10~12 年度科学研究費補助金(基盤研究 (B) (1)) 研究成果報告書. 2001.

- 3) 福島 統. ソクラテスの教育. 医教育 2000; 31(4): 236-7.
- 4) 福島 統. Performance goal と Learning goal (イラストコラム). 医教育 2001; 32(1): 28-9.

リハビリテーション医学講座 スポーツ医学研究室

講師：河野 照茂 スポーツ外傷・障害
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研究室がスポーツ外来部として開設以来，一貫して下記のような方向で研究を行っている。すなわち，対象とする群は1) プロフェッショナルを含む競技選手，2) 日常生活の中にスポーツを積極的に取り入れている中高年の人たち，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取り入れている発育期の子供たち，そして4) 女子の競技選手の4群である。

1) 2000年度は，日本代表サッカー選手の定期的な血液検査所見より，選手のコンディショニング対策を実行した。すなわち，得られた検査結果より選手の疲労状態を把握し，休養と練習量の調整を行った。また，日本代表サッカーチームについての医学管理について報告した。スポーツ外来発足から10年間のバレーボールの外傷・障害についてまとめ，バレーボールの外傷・障害の競技特性を明らかにした。競技選手のスポーツ障害のひとつであるFootballer's ankleの効果的なアスレティックリハビリテーションについて研究した。

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長時間持続的有酸素負荷の生体応答について引き続き研究を行った。今年度は，250 kmウルトラマラソンに出場する選手のプロフィールとウルトラマラソンが脳および心筋に与える影響について調査した。また，高齢者サッカー愛好家の体力の変化について発表し，高齢者においても筋力トレーニングの効果があることを示した。

3) 発育期サッカー選手の外傷・障害および栄養摂取について，研究をした。栄養に関しては，17歳以下および20歳以下の日本代表サッカー選手に対して栄養調査および栄養指導を実施した。その結果15歳前後から栄養に関する知識を習得した選手は，20歳までによい食習慣を習得し，摂取カロリーや栄養のバランスが優れていることが明らかになった。外傷・障害については，発育期サッカー選手の外傷・障害についてまとめ，予防方法を考察した。外傷・障害の調査では，シンスプリントのMRI所見について検討した。その結果，シンスプリントの重症度を3段階に分類することが可能になった。また，野球肩や野球肘と筋力の関係を調査した。野球で肩や

肘の障害を持っている選手では肩関節外旋・内旋筋力の低下が見られた。これらの筋力を回復させることによって野球肩や野球肘が改善することがわかった。

4) 家庭婦人バレーボール選手の外傷・障害についてアンケート調査を行った。スポーツ障害については，多くの選手が医療機関を受診せず，疼痛や機能的障害を持ちながらバレーボールを継続している実態が判明した。家庭婦人バレーボール選手に対するスポーツ医学のケアの必要性が示唆された。

5) その他

アジアカップ2000におけるドーピングコントロールの実際とその結果を報告した。また，アジアサッカー連盟におけるドーピングコントロールコーディネーターの育成プログラムについても報告した。入学後早期の医学教育における心肺蘇生実習の問題点とその対策について報告した。早期における心肺蘇生実習の効果はあるが，その効果を継続することに問題点があった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 土肥美智子，戸崎光宏，福田国彦，河野照茂，大島 襄，シンスプリント．臨スポーツ医2000；17(増刊)：337-41.
- 2) 山田優香¹⁾，杉浦克己¹⁾，浦上千晶¹⁾ (明治製菓)，大島 襄²⁾，勝又伴栄²⁾，青木治人²⁾，河野照茂，森川嗣夫²⁾ (日本サッカー協会)．U-17 および U-20 サッカー日本代表選手の栄養指導による栄養摂取状況の変化．サッカー医・科学研究2000；20：74-7.
- 3) 河野照茂．Footballer's ankle．臨スポーツ医2000；17(5)：579-82.
- 4) 青木治人(聖マリアンナ医大)，河野照茂．成長期のスポーツ損傷と障害に対する予防のとりくみーサッカー．整災外2000；43：1295-300.

II. 総 説

- 1) 河野照茂．第2回アジアフットボールと科学会議に参加して．臨スポーツ医2000；17(11)：1402-4.

III. 学会発表

- 1) 宮川俊平，大島 襄，青木治人，深谷 茂，福林 徹，河野照茂，田中寿一，森川嗣夫，関 純．日本代表サッカー選手の血液所見．第21回サッカー医・科学研究会．東京，1月．
- 2) 大島 襄，中島幸則，佐藤美弥子，中村 豊，河野照茂，松村恵理子¹⁾ (湘南白百合学園)．家庭婦人バレーボール選手の傷害．第55回日本体力医学会大会．

- 富山, 9月. [体力科学 2000; 49: 878]
- 3) 中村 豊, 河野照茂, 遠藤陽一, 佐藤美弥子, 中島幸則, 大島 襄. 大学スポーツ外来 10 年間のバレーボール外傷・傷害. 第 55 回日本体力医学会大会. 富山, 9月. [体力科学 2000; 49: 877]
- 4) 中島幸則, 太田 真, 小原 誠, 河野照茂, 福島 統, 小笠原定雅¹⁾ (東京女子医大). 医学教育における Early Clinical Exposure としての心肺蘇生実習. 第 23 回プライマリーケア学会. 那覇, 7月. [日プライマリーケア会誌 2000; 23(増刊):]
- 5) 大島 襄, 幸野 仁¹⁾, 幸野敬子¹⁾ (幸野病院), 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊, 河野照茂. 家庭婦人バレーボール選手のスポーツ外傷・障害. 第 117 回成医会総会. 東京, 10月.
- 6) 河野照茂, 大島 襄, Singh G, Young-Sui Y, 青木治人, Velappan DP. Asian Cup-Lebanon 2000 におけるドーピングコントロール. 第 21 回サッカー医・科学研究会. 東京, 1月.
- 7) 河野照茂, 大島 襄, Singh G, Graf-Baumann T. アジアにおける FIFA Doping Control Coordinators Training Program. 第 21 回サッカー医・科学研究会. 東京, 1月.
- 8) 太田 真, 小原 誠(協栄健康管理センター), 河野照茂, 中島幸則, 中村 豊, 阿部美弥子, 渡辺雅之¹⁾, 小笠原定雅¹⁾ (東京学芸大), 小堀悦孝(藤沢市保健医療センター), 町田勝彦, 大島 襄, 山田哲児(SLR), 安田義顕(安田内科病院). 超長時間持久的有酸素負荷における心筋疲労. 第 55 回日本体力医学会大会. 富山, 9月. [体力科学 2000; 49: 888]
- 9) 太田 真, 小原 誠(協栄健康管理センター), 河野照茂, 中島幸則, 中村 豊, 佐藤美弥子, 小笠原定雅(東京女子医大), 渡辺雅之(東京学芸大), 小堀悦孝(藤沢保健医療センター). 250 km ウルトラマラソン選手のプロフィールおよびウルトラマラソンの脳に及ぼす影響について. 第 11 回日本臨床スポーツ医学会. 宮崎, 10月. [日本臨床スポーツ医学会誌 2000; 8(4): S101]
- 10) Dohi M, Tozaki M, Kohno T, Ohata N, Fukuda K. MR. Imaging of shin splints. 2nd Asian Congress on Science & Football. Kuala Lumpur, May.
- 11) Kohno T, Ohata N. Changes in physical fitness of elderly soccer. 2nd Asian Congress on Science & Football. Kuala Lumpur, May.
- 12) Aoki H, Ohata N, Kohno T, Morikawa T. Medical support for the Japan National Football Teams. 2nd Asian Congress on Science & Football. Kuala Lumpur, May.
- 13) 河野照茂, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊, 大島襄. 中学生の野球肩, 野球肘と肩関節内旋・外旋筋力. 第 11 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 宮崎, 10月. [日本臨床スポーツ医学会誌 2000; 8(4): S74]
- 14) 宮川俊平(筑波大), 大島 襄, 青木治人¹⁾, 福林徹¹⁾, 深谷 茂¹⁾, 河野照茂, 田中寿一¹⁾, 森川嗣夫¹⁾, 関純¹⁾ (日本サッカー協会). 日本代表サッカー選手の血液所見 第 2 報. 第 11 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 宮崎, 10月. [日本臨床スポーツ医学会誌 2000; 8(4): S80]

健康医学センター

センター長 和田 高士

助教授：和田 高士 健康医学，産業医学，代替医学
講 師：豊原 敬三 予防脳卒中学，健康医学，神経内科学
講 師：大野 誠 肥満，健康医学，臨床航空医学
講 師：宮本 幸夫 放射線診断学
(放射線医学より出向)

研究概要

健康医学センター（大石幸彦センター長）は、健康医学科（池田義雄教授）とスポーツ医学科（小原誠教授）から成りたっていたが、2000年4月に健康医学科は健康医学センターとなり、スポーツ医学科は同じ枠組みからはずれた。

診療として人間ドック（総合健診）、定期健康診断、予防接種など、健康医学、産業医学、予防医学に関するものを行っている。これらを通して、重篤な心筋梗塞、脳梗塞をひき起こす無症候性脳梗塞、肥満、動脈硬化など、健康医学の中心的な問題について研究を行ってきた。

教育としては、上記に関わる事項について、医学総論、ヒトの時間生物学、医用統計学、産業医学の中で講義を行っている。

I. 生活習慣と動脈硬化

健診受診者を対象とした血中の plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 濃度と生活習慣の関連性に検討で、PAI-1 高値の者は、肥満、飲酒過多、喫煙という、好ましくない生活習慣を有しているという結果が得られた。とくに好ましくない要因を多く保有するにつれ、PAI-1 は高値を示した。

II. 中年年齢期の男性に発現する無症候性脳梗塞 (ACI) と生活習慣

脳ドック検診を受けた 45 歳以上 65 歳未満の男性を対象に、ACI の危険因子を生活習慣面から検討した。その結果、ACI を有さない者（健常者）と比較して、有する者では喫煙指数が有意に高く、性格特

性からは社会的規範に固執する者が有意に多かった。さらに後者では喫煙指数と非協調的性格、body mass index (BMI) と高血圧との間に有意な正相関を認めた。以上の成績から、ACI の発現には不適切な生活習慣要因が関与していること、その背景には固有の性格特性が拘っていることが推測された。

III. ヘリカル CT を用いた脳検診

CT を脳ドック検診に利用する問題点は、病変の診断能力の低さにある。しかしその画像の読影は長年の臨床経験から確立されており、検査費用も安価ですむ利点を有している。以上のような経緯から、本検査が脳疾患をスクリーニングする上で有用か否かを評価した。対象は 30 歳から 70 歳台の男女 654 例である。全検診者中、28.7% に何らかの異常が検出された。要再検者の比率は加齢に伴い有意に増加した。性別の検討では、男性の要再検比率が女性と比較して有意に多く、所見名別の集計でも脳萎縮と ACI が前者で有意に多く検出された。この成績は MRI による検診結果と近似しており、CT による脳検診はその特性を考慮すれば有用と思われる。

IV. インターネット健康相談

生活習慣病を予防するツールとして、インターネットを用いた健康相談プログラムを開発した。家族歴、生活習慣、基本的な健康診断結果についての質問に答えると、将来罹りやすい疾病、質問者はどのような問題点があるのか、などが表記される。生活改善すべきポイントをインターネット上で学習してもらおうプログラムで、稼動している。

V. 若年発症心筋梗塞の危険因子

45 歳未満発症の心筋梗塞患者の危険因子を検討する YACHT Study では、慈恵医大の症例の蓄積を行い、J-YACHT Study の解析段階にもっていくことができた。現時点で、肥満、喫煙、コレステロールが発症の強い危険因子であることを解明しえた。

VI. 代替医療

本学医学科・看護学科学学生一年生に対して代替医療の講義が本年度より、医学総論の中で開始した。全国では聖マリアンナ医科大学とともに、初めての医学部での正規カリキュラムとして取り入れられたことで、各方面で注目された。そこで代替医療に含まれる各医療の認知率、過去の体験率などを調査し、既報の京都府医師会所属医師との比較をした。代替医療という言葉の理解は、医師に比べ低かったが、代替医療に含まれるアロマセラピー、灸などの認知率は医師よりも高かった。認知度の高いものと、低いものそれぞれ上位3つは学生と医師との結果が全く一致していた。さらに19%の学生が代替医療をすでに体験していたことが判明した。

「点検・評価」

本年度はセンター長が大石幸彦病院長から、和田高士へ交代した。主として診療上の充実に重点がおかれたため、研究分野はかなり活動が不活発であったことは否めない。しかし、これまでの健康医学センターの活動が注目され、雑誌モダンフィジシャン12月号「健康医学」の企画編集を担当した。このような特集が商業誌にこれまで組まれることは無かったため、今後さらにこの分野を発展させるべく努力していきたい。

PAI-1と生活習慣に関する研究結果は興味深いものが得られた。

頭部MRI上、無症候性脳梗塞(ACI)は男性に多く検出され、近年脳卒中発症に対して重大な危険因子になることが明らかにされている。そこで今回脳ドック受診者の中で、中年年齢期の男性を対象にACI発現の危険因子を生活習慣要因から検討した。その結果は前述したごとくであるが、今後さらに症例を集積し、今までに知られている古典的危険因子との関連性を評価する必要がある。

CTを用いた脳検診に関する研究では、有所見率とその内容に関してMRIによる方法と近似した結果が得られた。本検診は脳疾患のスクリーニング法として有用と思われるが、今後はCT所見をMRIと対比することによって、本方法の限界を明確にする必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wada T, Fukumoto T. Biomechanical diagnosis of atherosclerosis by ultrasound. *Methods Inf Med* 2000; 39: 246-8.
- 2) Sasaki A, Kurisu A, Ohno M, Ikeda Y. Overweight/obesity, smoking, and heavy alcohol consumption are important determinants of plasma PAI-1 levels in healthy men. *Am J Med Sci* 2001; 322: 19-23.
- 3) 松澤佑次(大阪大), 井上修二(国立栄養研究所), 池田義雄, 齋藤 康(千葉大), 佐藤祐造(名古屋大), 白井厚治(東邦大), 大野 誠, 宮崎 滋(東京通信病院), 徳永勝人(市立伊丹病院), 深川光司(大分医科大), 山之内国男, 中村 正(阪大). 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研* 2000; 6: 18-28.
- 4) 吉池信男(国立健康・栄養研究所), 西 信雄(宝塚市健康センター), 松島松翠(佐久総合病院), 伊藤千賀子(広島原爆障害対策協議会健康管理) 池田義雄, 榎原英俊, 吉永英世, 小倉 浩, 小峰慎吾, 佐藤祐造, 佐藤則之, 佐々木陽, 藤岡滋典, 奥 淳治, 雨宮禎子, 坂田利家, 井上修二(国立健康・栄養研究所). Body Mass Indexに基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連 多施設共同研究による疫学的検討. *肥満研* 2000; 6: 4-17.
- 5) 福元 耕, 和田高士, 小池正人, 栗須 修. 健診で見つかった左側部分心膜欠損症の一例. *健康医* 2000; 15: 208-10.
- 6) 和田高士. 慈恵医大教育カリキュラムに代替医学を導入. *日本代替・相補・伝統医療連合会議誌* 2000; 2: 110-2.
- 7) 川崎優子. 嚥下機能障害患者における経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)を用いた経腸栄養法の効果に関する臨床病理学的研究. *慈恵医大誌* 2000; 115: 807-13.

II. 総 説

- 1) 豊原敬三, 栗栖敦子, 福元 耕, 和田高士. 高脂血症治療の進歩 教育によるライフスタイルの改善の重要性. *日臨* 2001; 59(増刊号3): 518-23.
- 2) 池田義雄, 大内尉義(東大). 成人病の遺伝的背景と生活習慣. *臨成人病* 2000; 30: 626-7.
- 3) 池田義雄. 国民病としての糖尿病 新しい見解. *医と医療* 2000; 397: 1-9.
- 4) 和田高士. 一無・二少・三多. *Mod Physician* 2000; 20: 1431-2.
- 5) 和田高士. 体脂肪率も測定する. *Mod Physician* 2001; 21: 347.
- 6) 大野 誠. 肥満の自己管理 ウェイトサイクリングを防ぐ方策. *臨成人病* 2000; 30: 1033-8.
- 7) 大野 誠. 保健スタッフに求められるさらなる役割 肥満対策. *健康管理* 2000; 551: 5-15.
- 8) 佐々木温子. 高脂血症 Up Date & Topics 高脂血症と喫煙. *臨栄養* 2000; 96: 628-30.
- 9) 佐々木温子. 肥満の行動修正療法. *臨栄養* 2000;

96: 502-5.

- 10) 佐々木温子, 池田義雄. 肥満と生活習慣病. 薬局 2000; 51(増刊): 232-8.
- 11) 宮本幸夫. 超音波ガイド下腎腫瘍生検術 腎腫瘍生検は果たして必要か 必要でないとする立場から. 臨泌 2000; 54: 1051-4.

III. 学会発表

- 1) 和田高士, 豊原敬三, 大野 誠, 佐々木温子, 福元耕, 栗栖敦子. コンピュータ入替え時の諸問題解決事項の紹介. 第 41 回日本人間ドック学会. 福井, 8 月.
- 2) 和田高士. 慈恵医大教育カリキュラムに代替医学を導入. 第 4 回日本代替・相補・伝統医療連合会. 東京, 6 月.
- 3) 和田高士. (シンポジウム) 米国通信教育と日本の医学部での代替医学教育. 日本統合医療学会設立総会. 東京, 12 月.
- 4) Wada T. Lifestyle improvement program using internet. 18th International Health Evaluation Association. Taipei, Oct.
- 5) 豊原敬三, 和田高士, 下條貞友(聖マリアンナ医大). 無症候性脳梗塞の発現とライフスタイル要因—中年年齢期の男性を対象とした検討—. 第 9 回日本脳ドック学会. 松江, 6 月.
- 6) 豊原敬三, 和田高士, 三輪祐一(東京都予防医学協会). (シンポジウム) ヘリカル CT を用いた脳チェック検診—性別・年齢別の有所見率とその内容について—. 第 8 回胸部 CT 検診研究会大会. 東京, 2 月.
- 7) 大野 誠, 佐々木温子, 栗栖敦子. (シンポジウム) 生活習慣病としての肥満の予防. 第 21 回日本肥満学会. 名古屋, 10 月. [肥満研 2000; 6(suppl): 49]
- 8) 三輪博秀¹⁾, 佐々木温子, 周 哲男(東京肥満研究所), 古幡 博, 木野正人¹⁾ 三輪サイエンス研究所). 超音波照射による体脂肪減少 腹部臍右部への超音波照射による局所皮下脂肪厚の減少. 第 21 回日本肥満学会. 名古屋, 10 月. [肥満研; 6(suppl): 121]
- 9) 和田高士. 医師よりも学生の方が代替医療をより認知: 医学部で日本最初の代替医療講義から. 第 117 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2000; 115: 628]

V. その他

- 1) 和田高士. 動脈硬化を測る. ドクターサロン 2001; 45: 287-8.
- 2) 宮本幸夫. 超音波診断最新トレンド パワードブラの現状と展望. 新医療 2000; 27: 122-5.
- 3) 縣 俊彦, 清水英祐, 田嶋尚子, 裏田和夫, 景山 茂, 鈴木皖之, 鈴木直樹, 須藤正道, 川村 昇, 和田高士. SAS と医学統計学の臨床疫学教育での位置づけ. 医教育 2000; 31: 393.

医 学 科 国 領 校

人文・社会科学系

国 文 学

教 授：田村 圭司

研究概要ならびに点検・評価

I. 近代詩・現代詩の研究

明治から昭和(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。それらの時代を生き抜いた詩人たちもさまざまに変わった。これらの詩人の思考と作品を、彼らの個性に即しながらも、彼らの生きた時代と社会に開いて行くところに研究の眼目がある。

今年は昭和初期における北川冬彦と安西冬衛の短詩形詩と、大正から昭和の戦後にかけて独自の詩業を示した吉田一穂の詩を考察の対象とした。「近代」や「現代」が、どのような形でこれらの詩人たちに及んでいるのかを作品を通して論じたのである。

現今、「近代的自我」は論ずること自体が無意味であるかのような風潮にあるが、上記の作業によって、日本の近代文学における「自我確立」への希求が想像以上に強烈なことを確認できた。これを無視して日本の近代を論ずることはできないと思われる。

太平洋戦争へ多くの文学者がのめり込んだことも、小数の者がそれにそっぽを向いたことも、「自我確立」への意識と無関係ではなさそうである。国威の昂揚とともにあった自我の昂揚が敗戦の後、どのような形をたどっているのかという問題を焦点に、さらに多くの詩人の仕事を検証したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 田村圭司, 垂直の声と表現と, 江古田文学 2000; 44: 73-84.
- 2) 田村圭司, 暗喩の創造—「検温器と花」と「海の聖母」二つの詩集の題名をめぐって—, 昭和文学研究 2001; 41: 44-51.

法 学

教 授：村上 義和 イタリア法史学

研究概要ならびに点検・評価

I. イタリアにおける税務訴訟と納税者の権利

日本では司法改革の議論が盛んであるが、通常の民事・刑事裁判の問題に止まり、税務訴訟などの特別法の領域には及んでいない。研究上も諸外国の税制を紹介したものはこれまでも多いが、税務訴訟の実態に踏み込んで紹介したものはなかった。その一因は、日本には税務訴訟のための特別裁判所がないこと、税理士に税務訴訟の訴訟代理権がないこと、弁護士も必ずしも税務訴訟に習熟していたわけではないことなどに求められる。そのために、日本の税金裁判においては納税者があまり救済されていないといわれる。このように、日本の税務訴訟も多くの検討課題を有している。そこで、はじめて共同研究として、11カ国の税務訴訟の実態調査が行われた。その一環として行われたのが本研究であり、イタリアでの現地調査に基づき、基本税制の構造、税務調査の実態と問題点、税務裁判の仕組みと実態、納税者の権利保障のあり方などを明らかにすることができた。

研究業績

IV. 著 書

- 1) 村上義和, 池 俊介編著, ポルトガルを知るための50章, 東京: 明石書店, 2001.

外 国 語 系

英 語

教 授：佐藤 尚孝 応用言語学, 辞書学

助教授：小原 平 英語視聴覚教育, 英語史

研究概要ならびに点検・評価

I. 辞書学研究・英和辞書編集 (佐藤)

辞書学研究(語彙, 語義記述, 語法・文法解説, 事情解説など)の成果を英和辞書の編集に応用した。特に、本年度は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(一書は既刊, 他書は2001年度に出版の予定)。

また、英語のイディオムに関する研究(「英語イ

ディオム由来辞典」の執筆)に従事した(2001年に出版)。

II. 英語視聴覚教育・英語史 (小原)

外国語教育メディア学会関東支部の運営委員として、秋田県立大学における2000年度第2回研究大会を企画し、開催した。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・パストンにおける助動詞“will”と“shall”の用法を研究し、リーズ大学で開かれたInternational Medieval Congress 2000で発表した。さらにフランシスとジョセフ・ギーズの著になるA Medieval Familyの翻訳原稿を校閲した(2001年に『中世の家族』というタイトルで出版)。

両者ともに、ほぼ予定どおりに目標を達成できた。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 小原 平, The Identity of Margaret Paston in the Letters and Papers. International Medieval Congress. Leeds, July. [International Medieval Congress 2000 Programme]

IV. 著 書

- 1) 木原研三, 山岸和夫, 佐藤尚孝ほか, 山岸和夫編, 新グローバル英和辞典, 第2版, 東京:三省堂, 2001.

ドイツ語

助教授: 白崎 嘉昭 詩的レアリズムスの文学, 現代スイス文学, シラー研究

研究概要ならびに点検・評価

I. 詩的レアリズムスの文学

従来継続してきた十九世紀における抒情詩の時代の地域的比較研究を踏まえ、今年度からは、より基本的かつ理論的なアプローチをめざし、汎ヨーロッパ的概念としての《レアリズムス》を、詩歌・小説・劇作品の具体的様相として探るとともに、その概念上の基盤をなす、古代ギリシア哲学における実在論、中世スコラ哲学における実念論等(いずれも原語はRealismus)との関連において、この文学現象の解明に着手した。なお、1998年韓国における発表は、本研究のいわば序論をなすものである。

II. 現代スイス文学

おなじく継続的に取り上げてきたこの研究は、上記レアリズムス研究の延長線上に成立するものであるが、ここではむしろ純粋=文学研究上の問題意識に先立って、現代ドイツ語表現の一樣相としてのスイス圏ドイツ語を関心の対象にすえている。本テーマは、スイス文学研究会におけるプロジェクト『現代短編集』(仮題、スイス政府刊行助成図書として刊行予定)の編集・翻訳・刊行というプロセスに呼応して、なお数年にわたって継続される。

III. シラー研究

ドイツ文学最大の詩人のひとりフリードリヒ・シラーは、その旺盛な作家活動と高遠な思想・文学観にもかかわらず、これまでヴァイマル古典主義を代表する劇作家、ドイツ・イデアリズムの典型的詩人としてのみ評価の対象とされてきたと言って差し支えない。これはひとえに、シラーをドイツ文学という固有のカノンに当てはめ、もっぱらゲーテ追随者の像をこととしてきたことに由来している。それはまた、その後の時代におけるドイツ・イデアリズムの不幸な継承という問題にも直接関わっている。本研究をとおしてわたしは、この詩人の多面的かつ豊富な作品世界を、当初は劇音楽との関係を通じて明らかにしてゆきたい。

自然科学系

数 学

助教授: 鈴木 暁之 代数学, 統計学, 数学教育

研究概要

数学教育

微分積分学や解析学の多くの本で、テイラーの定理におけるコーシーの剰余は省略されるか、たとえ省略されなくても、その証明が分かりにくい。

コーシーの平均値定理を使えばテイラーの定理の平易で明瞭な証明を与えることができ、かつより一般的な形で、コーシーの剰余を含む剰余 R_n を得ることができる。

[テイラーの定理]

f を区間 I で n 回連続的微分可能な関数とし、 $a, b \in I$ とする。任意の正整数 p に対し

$$f(b) = \sum_{k=1}^{n-1} \frac{f^{(k)}(a)}{k!} (b-a)^k + R_n$$

および

$$R_n = \frac{f^{(n)}(a + \theta(b-a))}{(n-1)!} \cdot \frac{(1-\theta)^{n-p}}{p} \cdot (b-a)^n$$

が成り立つ。ここに、 θ は $0 < \theta < 1$ を満たし、 n と p に依存する数である。

[証明の要点]

$$F(z) = f(b) - \left\{ f(z) + \frac{f'(z)}{1!} (b-z) + \dots + \frac{f^{(n-1)}(z)}{(n-1)!} (b-z)^{n-1} \right\},$$

$$G(z) = (b-z)^p$$

とおく。コーシーの平均値定理により $a < c < b$ で次の式を満たす c がある。

$$\frac{F(b) - F(a)}{G(b) - G(a)} = \frac{F'(c)}{G'(c)}$$

この式の両辺を計算すると

$$\begin{aligned} \frac{-R_n}{-(b-a)^p} &= \frac{-\frac{f^{(n)}(c)}{(n-1)!} (b-c)^{n-1}}{-p(b-c)^{p-1}} \\ &= \frac{f^{(n)}(c)}{(n-1)! \cdot p} (b-c)^{n-p} \end{aligned}$$

となる。 $c = a + \theta(b-a)$ かつ $0 < \theta < 1$ となる θ をとって、求める剰余 R_n が得られる。 $p=1$ のとき R_n はコーシーの剰余である。

研究業績

IV. 著書

- 1) 鈴木暁之, 神蔵正(日大). 線形代数. 東京: 開成出版, 2001.

物理学

助教授: 佐藤 幸一 生物物理学
講師: 加園 克巳 物性物理学

研究概要

I. リン脂質膜の構造形成

過剰な水中に置かれたリン脂質は、相転移温度以上で多重層膜構造のミエリン形 (myelin tube) を形成する。DPPE の相転移温度は 60°C で、tube 径 (3~7 ミクロン) の数 100 倍の長いミエリン形を形成する。長い tube の内、ある tube は根本から折れ曲がり、根本から single helix を形成し始める。これ

は、quasi-stable であり、急激に helix 構造が解けて一本の tube に戻ることがある。

高い曲率を持つ helix 構造はエネルギー的には高い状態であるが、tube 間の接触面積に依存する引力 (膜間相互作用) との兼ね合いで、helix 状態を保つかどうかが決まるのだろう。

共同研究者の美島氏 (昭和大) は、helix の径と tube 径の比が一定であることを発見した。当方は、サンプル数を増やす試みをし、single helix を再現性よく見出す条件を見出そうとしている。

また、DPPC のリン脂質多重層膜は、前転移と主転移との間の温度で、リップル構造を取る。これが cation の膜への binding constant に及ぼす影響について研究中である。

II. 非平衡緩和法

一般にモンテカルロシミュレーションを行い、系の秩序変数が巾的時間減衰を示すのか、それより速く減衰するかをみると、観測している点が臨界点なのか、それ以外なのかを知ることができる。臨界点上の中減衰の指数は、熱平衡状態の臨界指数と関連している。以上の手法を、例えば 1 次相転移を示す系に適用すると、ヒステリシスのために転移点があまく決定できない。今回は温度に関する 1 次相転移を示す 2 次元 10 状態以上のポッツ模型を対象にして、非平衡緩和の振舞いを調べることにした。ミクロカノニカル法のシミュレーションを、スピン状態数が 10, 20 の場合で計算を行った。転移点より上の温度で、疑似的臨界温度が得られ、そのとき物理量は時間と共に巾的に減衰するとわかった。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 古谷伸之, 平本 淳, 中田哲也, 西山晃弘, 加園克己, 松島雅人, 佐々木英樹, 尾上尚志, 川村哲也, 伊坪真理子, 柏木秀幸, 福島 統, 栗原 敏. Required Curriculum (必修カリキュラム) のための臨床実習コーディネーターの提案. 第 117 回成医会. 東京, 10 月.
- 2) 加園克己, 尾関之康(東工大). ミクロカノニカル法における $q=10$ ポッツ模型の非平衡緩和. 日本物理学会 秋の分科会. 新潟, 9 月.

化学

教授: 高橋 知義 有機化学

研究概要

I. セリウム (IV) 塩を使用したアルケンとケトンの反応

1-alkene を含水アセトン中で Cerium(IV) Sulfate と反応させると新たに C-C 結合が形成したアセトン付加体が生じることが判明した。また、1-alkene と Cerium(IV) ammonium nitrate を反応させると Isoxazoline 誘導体が収率は悪いが簡単に合成できることが判った。Isoxazoline の収率向上を目的に、色々な反応を試みたが、Cerium(III) ammonium nitrate-HCOOH の系で 1-alkene を反応させた場合、高収率で Isoxazoline 誘導体が合成された。

II. チアゾリジン, イソオキサゾリンを配位子にした Pt(IV) 錯体の合成の試み

Pt(IV) 錯体は色々な薬理作用や生理作用を有している。 α -Bromo ketone と β -Aminothiols の反応で立体選択的に反応が進み構造の分った α -Keto spiro-thiazolidine を合成した。また、上記 I の研究で Isoxazoline も容易に合成することも判った。これらの化合物は複素環を含む化合物であり、Pt に対して錯体形成能力を持つと考えられる。先ず最初に α -Keto spiro-thiazolidine と $H_2[Pt^{IV}Cl_6]$ を反応させると短時間で Pt(IV) 錯体を形成することが判明した。現在 Isoxazoline についても錯体を形成するかどうかを検討中である。

III. グリシン置換 Stylostatin 1 アナログの合成, 構造および腫瘍活性

Stylostatin 1 は細胞増殖阻害作用 (P388 白血病培養細胞) を有する環状ヘプタペプチド, cyclo(Leu-Ala-Ile-Pro-Phe-Asn-Ser), である。Stylostatin 1 の構成アミノ酸の 1 つをそれぞれグリシンで置換したアナログを合成し、これらの構造と腫瘍活性について検討している。保護基にフェナシルエステルを用いたアナログペプチドの合成で、固体塩基としてアルミナ担持炭酸ナトリウムを用いた反応は、有機塩基であるトリエチルアミンを用いた反応に比べて著しく副反応が抑制され、目的のペプチドが高収率で得られることを見いだした。この知見をもとに、無機固体を利用したペプチドの環化反応について検討している。

「点検・評価」

上記 II, III の研究では、生理活性を有する化合物の合成法であるが、利用されている反応自身新奇なものであり、反応機構の研究上も価値のあるものである。共同研究者の一人が食品総合研究所で細胞毒性の測定法を習得中であるので、今後全ての化合物について毒性の測定が可能となる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hashimoto C, Akiyama T¹⁾, Kodomari M¹⁾ (¹Shibaura Inst. Technol.). Antitumor activity and circular dichroism spectra of glycine-substituted stylostatin 1 analogs. Peptide Sci 2000 2001; 433-6.

III. 学会発表

- 1) 松下正寿¹⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾ (¹立教大理). α -ハロアルカノンと β -アミノチオールの反応. 第 31 回複素環化学討論会. 北九州, 10 月.
- 2) 伊藤賢一¹⁾, 高橋繁明¹⁾, 松下正寿¹⁾, 杉山 卓²⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾ (¹立教大理, ²京大化研). 硝酸セリウム (IV) アンモニウムを用いるアルケンとアセトンおよびアセトフェノンによる C-C 結合形成反応. 日本化学会九州支部・同中国四国支部合同大会 (2000). 鹿児島, 10 月.
- 3) 金澤哲郎¹⁾, 紀 順俊¹⁾, 武田章宏¹⁾, 松下正寿¹⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾ (¹立教大理). α -ヨード環状ケトンの光化学反応. 日本化学会九州支部・同中国四国支部合同大会 (2000). 鹿児島, 10 月.
- 4) Hashimoto C, Akiyama T¹⁾, Kodomari M¹⁾ (¹Shibaura Inst Technol). Antitumor activity and circular dichroism spectra of glycine-substituted stylostatin analogs. The 37th Japanese Peptide Symposium. Nagoya, Oct.
- 5) 橋元親夫, 秋山照幸¹⁾, 市川 薫¹⁾, 青山 忠¹⁾, 小泊満生¹⁾ (¹芝浦工大). 固体塩基によるペプチド結合形成反応における副反応の抑制. 日本化学会九州支部・同中国四国支部合同大会 (2000). 鹿児島, 10 月.
- 6) 高橋繁明¹⁾, 伊藤賢一¹⁾, 植木鉄也¹⁾, 松下正寿¹⁾, 杉山 卓²⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾ (¹立教大理, ²京大化研). セリウム (IV) 塩を用いた 1-アルケンとアセトンおよびアセトフェノンとの反応. 第 33 回酸化反応討論会. 金沢, 11 月.
- 7) Takahashi T, Kanazawa T¹⁾, Horiuchi A¹⁾ (¹Rikkyo Univ). Reaction of α -halocycloalkanone and cycloalkanone with β -aminotiols. 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. Honolulu, Dec.

- 8) Itoh K¹⁾, Ueki T¹⁾, Sugiyama T²⁾, Takahashi T, Horiuchi A¹⁾ (¹Rikkyo Univ, ²Kyoto Univ). Reaction of 1-alkene with acetone or acetophenone using cerium (IV) salts. 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. Honolulu, Dec.
- 9) 宮本恵理¹⁾, 松下正寿¹⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾ (立教大理). α -ケトスピロチアゾリジン誘導体からジヒドロ1,4-チアジン誘導体の合成. 日本化学会第79春季年会. 神戸, 3月.
- 10) 橋元親夫, 市川 薫¹⁾, 秋山照幸¹⁾, 小泊満生¹⁾ (芝浦工大). アルミナ担持炭酸ナトリウムの利用によるアミノ酸フェナシルエステルの副反応の抑制. 日本化学会第79春季年会. 神戸, 3月.

生 物 学

教授：寺坂 治 細胞生物学
講師：平塚 理恵 細胞生物学

研 究 概 要

I. アカマツの珠心組織のプログラム細胞死

裸子植物の珠心は花粉管誘導組織としての役割をはたしているが、アカマツ珠心組織では受粉後花粉管の侵入にともない、花粉管周辺の細胞がアポトーシスに類似した特徴をもつプログラム細胞死をする。

今回、受粉に失敗した雌花の珠心組織も花粉飛散後約2ヶ月までに退化・消失することが明らかとなった。また、未受粉の珠心組織の退化機構を解明するため、花粉飛散前にアカマツ雌花に覆いをかけ、受粉を人為的に阻止し、その後の珠心細胞の退化過程を電顕およびDNA断片化の検出法であるTUNEL染色法により観察した。その結果、未受粉珠心組織では極度の液胞化がおきるが、受粉珠心細胞の細胞死において特異的に見られた染色質や細胞質の凝縮、細胞膜と細胞壁の分離などの形態的特徴は観察されず、また、DNAの断片化は検出されなかった。以上より未受粉珠心組織の細胞死は受粉珠心組織の細胞死とは異なる機構によって起こることが明らかとなった。

II. 植物におけるプログラム細胞死した細胞の除去機構

動物におけるアポトーシスでは死細胞はアポトーシス小体を形成し、貪食作用により除去されるが、植

物における死細胞の除去機構はほとんど明らかになっていない。本研究では、プログラム細胞死したアカマツ珠心細胞からデンプン粒、小胞および不定形物質が放出され、その一部が花粉管に吸収されることが観察された。また、フタマタマオウ花粉粒においてプログラム細胞死した前葉体細胞から、花粉粒の内外に核内物質が放出されることが観察され、植物における死細胞除去は細胞内物質の放出によっておこることが示唆された。

「点検・評価」

花粉管誘導組織の細胞死は、顕花植物の生殖機構全般に共通した事象であり、その機構解明の意義は大きい。また、今回観察されたプログラム細胞死した細胞の除去機構は植物においては数少ない例の一つである。現在、これらの研究成果の一部を2編の論文として投稿中であり、一定の研究成果を得ているが、その研究材料の特性から、今なお詳細な生化学的解析にはいたっていない。今後一層の工夫を必要とする。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Minami M¹⁾, Hiratsuka R, Ogata S¹⁾, Takase H¹⁾, Hotta Y (Aichi Shukutoku Univ), Hiratsuka K¹⁾ (¹Nara Inst Sci Technol). Characterization of a meiosis-associated heat shock protein 70. *Plant Biotechnology* 2000; 17(2): 145-53.

III. 学会発表

- 1) 平塚理恵, 寺坂 治. アカマツの未受粉珠心細胞における細胞死. 日本植物学会第64回大会. 静岡, 9月.
- 2) Hiratsuka K¹⁾, Minami M¹⁾, Hiratsuka R, Takase H¹⁾ (¹Nara Inst Sci Technol), Hotta Y (Aichi Shukutoku Univ). Characterization of a meiosis-specific heat shock protein 70 Gene. 6th International Congress of Plant Molecular Biology. Quebec, June.
- 3) Mousavi A¹⁾, Hiratsuka R, Takase H¹⁾, Hiratsuka K¹⁾ (¹Nara Inst Sci Technol), Hotta Y (Aichi Shukutoku Univ). Functional analysis of a Glycine-rich protein gene induced anther development. 6th International Congress of Plant Molecular Biology. Quebec, June.

<看護学科>

基礎看護学

教授：芳賀佐和子

講師：長谷部佳子

1. 血圧測定の方法に関する研究

血圧再測定時の適切なインターバルについて、皮膚血流量の変化と被測定者の自覚症状、血圧測定値の変動に注目して検討した。

2. 透析患者のQOLに関する研究

外来透析患者のQOL評価として、旅行頻度や旅行の実態および旅行を躊躇させる要因について調査し、看護支援の在り方を検討した。

3. 経管栄養を受けている患者の看護に関する研究

入院患者が経管栄養を治療として受け入れる要因、また看護者が患者に経管栄養を実施する際どのような観察を行っているのかについて、参加観察および質問紙法による調査を行った。

4. 生体の週間変動に関する研究

体重の週間変動や夜間睡眠中の尿生成量、睡眠時間などを中心に、各種生理学的データとヒトの生活パターンとの関連について評価検討した。

「点検・評価」

基礎看護学では、看護技術が生体に及ぼす影響とその適用に関する研究、および患者のQOLに関する研究を行った。今年度は論文執筆2、学会発表4であり、研究費補助金取得状況は日本看護研究学会奨学会1件である。次年度は、上記の研究に関してより深く研究を続けるべく努力したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 上原佳子(福井医科大)、芳賀佐和子、新沼まり子。血圧再測定時の加圧間隔に関する研究：皮膚血流量、血圧値、自覚症状の観点から。Qual Nurs 2000；6(7)：51-8。
- 2) 田口直美¹⁾、長谷部佳子、山中泰子²⁾、武久弘子³⁾、中山栄純(石川県立看護大)、佐藤千史⁴⁾、秋葉 隆⁵⁾、丸茂文昭⁶⁾(東京医歯大)、栗原 怜(春日部秀和病院)、小笠原陽(小笠原クリニック)。透析患者の旅行支援について。日透析医学会誌 2000；33(6)：1053-8。

III. 学会発表

- 1) 芳賀佐和子。個人の生活パターンを客観的に捉える方法の検討；体重と睡眠時間の週間変動から。第26回日本看護研究学会。東京、7月。[日看研会誌 2000；23(3)：118]
- 2) 新沼まり子、羽入千悦子、武田佳子(福井医科大)、芳賀佐和子。経管栄養を受けている患者の看護；その1 患者の「受け入れ要因」に関する検討。第26回日本看護研究学会。東京、7月。[日看研会誌 2000；23(3)：159]
- 3) 新沼まり子、羽入千悦子、武田佳子(福井医科大)、芳賀佐和子。経管栄養を受けている患者の看護；その2 看護の実際と看護婦の意識に関する調査。第26回日本看護研究学会。東京、7月。[日看研会誌 2000；23(3)：200]
- 4) 芳賀佐和子。体重変動で見た夜間睡眠時尿生成量の個人差。第20回日本看護科学学会。東京、12月。[日看科学会講集 2000；20：63]

成人看護学

教授：深谷智恵子

助教授：藤野 彰子

講師：川波 公香

1. 成人看護実習における学生の自己評価と実習目標到達度に関する研究

成人看護学では3年次の実習と4年次の実習を比較し、成果が上がったか否かを学生が自己評価できるように実習到達目標に則した自己評価表を作成している。学生自身の性格傾向により自己評価が厳しい場合と寛大な場合があり、一概に断定はできないが実習進度が進むにつれて自己評価と実習目標達成度との一致性が高くなるが見えつつある。今後、更に検討を重ね、学生の何が変化(成長)したかを明らかにしていく予定である。

2. 臨地実習における教材化に関する研究

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・応用して学ぶ一形態であり、学生の実習経験を学習素材として教員が教材化する必要がある。教員の力量が左右される。教員は学生の学習過程におけるさまざまな経験の質をとらえる能力が必要になる。そのため、学生の経験をどのように教

材化しているか明確にし、教授技術を開発していくことに取り組んでいる。昨年に引き続き実習指導事例の検討を行っている。

3. 深谷は、クリティカルケア領域に勤務する看護婦・士の倫理的課題について、調査

研究を行う準備をしており、現在は日常業務の中で倫理的問題の発生する状況について調査を継続している。

4. 藤野は、終末期ガン患者の緩和ケアの研究を継続して行っている。本年度は、臨床経験の少ない看護婦の面接調査を行い、先に行ったホスピスの看護婦との比較検討により、ガン患者の苦痛の緩和のためのタッチの実践的方法を明らかにした。また患者側からもタッチの効果について検討し、看護婦・士との認識にずれがないことを確認した。現在これらを論文として発表する準備の段階である。

5. 川波は、障害のある患者および家族の生活の質向上に関する看護について研究している。

「点検・評価」

テーマは、いろいろ抱えて検討しているが、論文への仕上がりが少ないため、今後はその点に力を入れていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 石鍋圭子(東京都リハビリテーション病院), 野々村典子¹⁾, 吉田真季(前野村総研), 奥宮暁子(大阪大), 宮腰由紀子(広島大), 土屋陽子¹⁾(¹茨城県立医療大), 川波公香, 穂積恵子(聖隷クリストファー看護大), リハビリテーション医療における職種間連携の実態と看護婦の役割—各専門職を対象とした全国アンケート調査より—, リハビリテーション連携科学 2000; 1(1): 141-9.
- 2) 市村久美子¹⁾, 川波公香, 安岡利一²⁾, 神山かおる(農林水産省食品総合研究所), 山谷勝子²⁾, 沼尻方子²⁾, 中村摩紀¹⁾(¹茨城県立医療大), 中山裕紀子²⁾, 佐藤 牧²⁾, 鈴木香代子²⁾, 大仲功一²⁾, 伊佐知隆²⁾(²茨城県立医療大附属病院). 液状・ゾル状食品の粘度とおいしさの関係—官能調査から—, 茨城病医誌 2000; 18(1): 9-17.

III. 学会発表

- 1) 深谷智恵子. (シンポジウム) QOL と臨床化学; 看護の立場から. 第 40 回日本臨床化学会. 仙台, 10 月. [臨化 2000; 29(補冊 2): 24]
- 2) 野々村典子¹⁾, 土屋陽子¹⁾(¹茨城県立医療大), 宮腰由紀子(広島大), 奥宮暁子(大阪大), 小林幸子(茨城県立医療大附属病院), 穂積恵子(聖隷クリストファー

看護大), 石鍋圭子(東京都リハビリテーション病院), 山田京子(前東京都リハビリテーション病院), 吉田真季(前野村総研), 川波公香ほか. リハビリテーション看護の役割・機能についての認識—一般看護婦の全国調査から—. 第 26 回日本看護研究学会. 千葉, 7 月. [日看研会誌 2000; 23(3)]

IV. 著 書

- 1) 深谷智恵子. 第 2 編 循環器疾患をもつ患者の看護; 第 1 章 看護活動の基本. 小坂樹徳, 三村信英, 江本愛子, 内藤寿喜子, 栗屋典子, 鎌田ケイ子, 渡部乙恵, 松本八重子編. 新版看護学全書 18「成人看護学 3」. 東京: メヂカルフレンド, 2000. p. 119-46.
- 2) 深谷智恵子. 第 2 編 循環器疾患をもつ患者の看護; 第 2 章 主な症状に対する看護. 小坂樹徳, 三村信英, 江本愛子, 内藤寿喜子, 栗屋典子, 鎌田ケイ子, 渡部乙恵, 松本八重子編. 新版看護学全書 18「成人看護学 3」. 東京: メヂカルフレンド, 2000. p. 147-63.
- 3) 深谷智恵子, 高橋智子. 第 2 編 循環器疾患をもつ患者の看護; 第 3 章 主な治療・処置に伴う看護. 小坂樹徳, 三村信英, 江本愛子, 内藤寿喜子, 栗屋典子, 鎌田ケイ子, 渡部乙恵, 松本八重子編. 新版看護学全書 18「成人看護学 3」. 東京: メヂカルフレンド, 2000. p. 164-204.
- 4) 深谷智恵子. 第 2 編 循環器疾患をもつ患者の看護; 第 4 章 主な疾患をもつ患者の看護. 小坂樹徳, 三村信英, 江本愛子, 内藤寿喜子, 栗屋典子, 鎌田ケイ子, 渡部乙恵, 松本八重子編. 新版看護学全書 18「成人看護学 3」. 東京: メヂカルフレンド, 2000. p. 205-24.
- 5) 深谷智恵子. 循環障害に対する薬: 降圧薬, 低血圧治療薬, 抗不整脈, 抗凝固/血栓溶解薬. 寺崎明美編. エキスパートナース; 保存版; ナースのための病態と薬の知識. 東京: 照林社, 2000. p. 34-51.
- 6) 藤野彰子. 体重異常と健康. 後閑容子, 蝦名美智子編. 健康科学概論. 第 2 版. 東京: 廣川書店, 2001. p. 195-205.
- 7) 藤野彰子. ターミナルケア. 幸田正孝, 高久史磨, 坪井栄孝編. 保健+医療+福祉の現代用語 WIBA 2001 年版. 東京: 日本医療企画, 2001. p. 272-3.
- 8) 植屋富美恵. 消化・吸収障害に対する薬; 制吐薬, 緩下薬, 止痢薬/整腸薬. 寺崎明美編. エキスパートナース; 保存版; ナースのための病態と薬の知識. 東京: 照林社, 2000. p. 57-73.
- 9) 高橋智子. 生態防御障害に対する薬; 抗生物質, 抗アレルギー薬. 寺崎明美編. エキスパートナース; 保存版; ナースのための病態と薬の知識. 東京: 照林社, 2000. p. 161-74.
- 10) 中島祐三子. 生態防御障害に対する薬; 免疫抑制薬, 消炎薬, 副腎皮質ホルモン. 寺崎明美編. エキスパー

トナース；保存版；ナースのための病態と薬の知識。東京：照林社，2000。p.175-87.

V. その他

- 1) 川波公香。第2章主な症状への対応—摂食・嚥下障害。寺崎明美編著。在宅介護の基礎知識。東京：一橋出版，2000。p.41-7.
- 2) 川波公香。第4章主な疾患をもつ患者の看護—II. 手術適応となる神経・筋疾患患者の看護。田邊 等，相羽 正，寺崎明美，高橋博美，鷹居樹八子，栗屋典子編。新版看護学全書 20—成人看護学 5—神経・筋疾患患者の看護。東京：メヂカルフレンド，2000。p.360-83.
- 3) 川波公香。Iリハビリテーション看護のフレームワーク—4. リハビリテーション看護の対象。石鍋圭子，野々村典子，奥宮暁子，宮腰由紀子編著。リハビリテーション専門看護。東京：医歯薬出版，2001。p.26-38.
- 4) 川波公香。胃癌患者の看護。クリニカルスタディ 2000；21(7)：578-89.
- 5) 川波公香。骨髄異形成症候群の患者に対する看護診断。ナーシングカレッジ 2000；4(8)：59-67.
- 6) 川波公香。からだの機能と機能障害のしくみ：肝機能障害。プチナース 2001；10(1)；45-50.

老人看護学

助教授：櫻井美代子

研究概要

老人看護学領域では，高齢患者の自宅介護受容に影響を与える退院指導計画について事例を元に検討を進めている。

また大学病院や専門病院の看護職を対象に調査を行い，看護の専門性意識に影響を与える要因について分析を行った。希望する部署に配属された看護職は，仕事への満足度が高く日常業務でも専門性に対する意識が高い傾向を示した。

研究業績

II. 総説

- 1) 櫻井美代子。高齢者の心電図モニタリング（特集臨床ナースのための心電図トレーニング）。臨床看護 2000；26(13)：2108-13.

IV. 著書

- 1) 寺崎明美(長崎医大)，植屋富美恵，川波公香，木村幸枝，櫻井美代子，塩塚優子(青梅慶友病院)，鷹居樹

八子(長崎医大短大)，高橋智子，平田麻紀子。在宅介護の基礎知識。東京：一橋出版，2000.

- 2) 櫻井美代子。痴呆/脳循環改善薬，てんかん/抗てんかん薬。寺崎明美編。ナースのための病態と薬の知識。東京：照林社，2000。p.136-41.
- 3) 戸田行雄(聖マ医大)，櫻井美代子。難聴，耳鳴，めまい，視力障害。中村正夫，佐野隆志，田中由紀子編。ナースに必要な臨床検査マニュアル。新訂版。東京：学習研究社，2000。p.316-39.

精神看護学

助教授：出口 禎子

1. 社会福祉サービスを受ける高齢者の生き方と精神保健に関する研究

社会の高齢化に伴い，現在では多くの社会福祉サービスが提供されている。それらのサービスは高齢者の生活にどのように受け入れられ，影響を与えているのかその実態を把握したいと考え，現在何らかのサービスを受けている高齢者70名に聞き取り調査を行った。その結果，女性はサービスを活用しながら新しい人間関係を築き比較的満足感のある生活を送っているが，男性はサービスを受けること自体に消極的で他者との交流も少ないという傾向が見られた。これは戦中・戦後を通じて，残された家族や地域の人々との共存を目指し，臨機応変の役割を期待されてきた女性と，戦争に参加し一人で闘うことを強いられてきた男性との性別役割による過去の体験内容の違いに関連があるのではないかと考えられ，現在検討中である。

2. 精神医療に携わってきた看護者の看護体験と学習

長く精神医療に携わってきた看護者の中には，かつての拘束的・閉鎖的な医療の中で，無力感を感じたり葛藤を抱え続けてきた人が多くいる。しかし彼らは苦しい看護体験をしながら，精神医療から離れることなく精神科の看護婦(士)であり続けた。そこには精神病患者との間に繰り広げられる豊かな人間関係が存在したという。5-10年間，精神医療に携わってきた看護者を対象に，現在，彼らの看護体験についての語りを聞いている。それらの看護体験が，その後の看護感や看護活動にそのような影響を及ぼしているのか考察していく予定である。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 川波公香, 出口禎子, 木村幸枝, 高橋良子, 福祉サービスを受ける高齢者の生き方—過去の生活体験と現在の生活姿勢—. 第 27 回日本看護研究学会, 金沢, 7 月. [日看研会誌 2000; 24(3): 243]

IV. 著書

- 1) 出口禎子, 武井麻子(日本赤十字看護大), リハビリテーション看護 I, II, III, IV. 東京: TECHNOCOM-MUNICATIONS 2000. p. 4-20.

小児看護学

教授: 斎藤 禮子

助教授: 濱中 喜代

1. 小児看護実習における集団遊びに関する学生の「気づき」

第 1 期生から当学科の小児看護実習で行っている集団遊びについて, 学生の振り返り記録を分析し, グループでの学生の気づきの内容と気づき方, さらにはグループの背景との関連を見ることで, 今後のあり方を考察した。

2. 小児看護の今後 10 年間の展望に関する調査

小児看護領域ならびに関連領域でリーダーシップを発揮する有識者に対して, 今後 10 年間に小児看護において, 優先されるべき課題を収集し明確化することを目的とする調査を行った。19 名の結果を KJ 法で分析した結果, 子どもと家族の看護に求められる具体的な検討や変革として, 育児支援, 生活習慣の予防, 学校教育への参画, 救命救急体制の整備, 患児の生活の場に応じた支援, 小児看護の役割拡大や小児専門看護師の育成が上位であった。

3. 気管支喘息の学齢前の子どもを持つ母親の認識と家庭における対応; 鍛錬を中心として

気管支喘息を持つ乳幼児の先の調査から, 鍛錬等家庭に於ける対応が課題として残された。今年は, 学齢前の子どもを持つ母親を対象に, 鍛錬に関する状況を明らかにすることを目的として調査を実施した。

「点検・評価」

小児看護の今後の 10 年間の展望については, 今回の結果をキーワードにして, 小児看護に携わる看護婦を対象にさらに調査を進めていきたい。鍛錬の調

査に関しては, 集計・分析を実施する予定である。

研究業績

I. 原著

- 1) 佐々木純, 濱中喜代. 小児看護実習における集団遊びに関する学生の「気づき」—学生の振り返り記録からの分析—. 日本小児看護学会誌 2001; 10(1): 37-42.
- 2) 松浦和代(旭川医科大学), 濱中喜代. 小児看護の今後 10 年間の展望に関する調査. 日本小児看護学会誌 2001; 10(1): 31-6.

II. 総説

- 1) 濱中喜代. 長期療養中の腎疾患患児と家族に対する看護. 小児看護 2000; 23(6): 765-72.
- 2) 濱中喜代. 手術を受ける小児の家族へのケア. OPE NURSING 2000; 15: 20-7.

III. 学会発表

- 1) 佐々木 純, 濱中喜代. 小児看護実習における集団遊びに関する学生の「気づき」—学生の振り返り記録からの分析—. 第 10 回日本小児看護学会学術集会, 東京, 7 月. [第 10 回日本小児看護学会学術集会講演集 2000; 9(1): 42-3.
- 2) 松浦和代(旭川医科大学), 濱中喜代. 小児看護の今後の 10 年間の展望に関する調査. 第 10 回日本小児看護学会学術集会, 東京, 7 月. [第 10 回日本小児看護学会学術集会講演集 2000; 9(1): 68-9.

IV. 著書

- 1) 濱中喜代. 予後不良な子どもの親に起こりやすい状況とその援助. 田原幸子 編. 予後不良な子どもの看護. 東京: メヂカルフレンド社, 2000. p. 42-52.

母性看護学

助教授: 河野 洋子

1. 更年期症状と日常生活との関連に関する研究
更年期症状に伴って生じるとされる日常生活の支障について, その実態と支障を軽減するための生活指導のあり方を検討することを目的として調査を行った中から, 今年度は心理状態に生じる支障の実態, 因子構造および関連要因を分析中である。

2. 産褥期の母子相互関係への看護の構造に関する研究

産褥期の母子に対して展開した看護過程を研究対象とし, 母子相互関係と看護の構造について検討し

ている。母子相互関係は「母乳栄養」「育児」「生活過程」「健康状態」の4つに類別することができ、今年度は育児に関する母子相互関係への看護について分析中である。

3. 妊婦健診における問診の演習による教育効果に関する研究

妊婦健診における問診について、妊婦役と看護婦役のロールプレイングと妊婦の不安・心配ごとを探り当てるシミュレーションゲームを組み合わせた演習を試み、その教育効果について分析し報告した。

「点検・評価」

更年期に関する研究では、更年期症状に伴う日常生活での支障の実態を明らかにし、更年期女性が快適に日常生活を過ごし、QOLの向上に寄与するための生活指導のあり方を明確にすることを目指している。現在、その内容が明らかになりつつあり、原著論文として報告する予定である。

母子相互関係に関する研究では、看護学の立場から母子を両者の相互影響の視点で捉えようとする独創的な研究であり、現在、教育実践における検証も重ねながらその成果を原著論文として報告するため、まとめているところである。

問診の演習に関する研究では、学内での母性看護学教育にロールプレイングとシミュレーションゲームを取り入れることの教育効果を報告することができた。今後も看護学教育にこのような手法が広く取り入れられていくよう、新たな教育方法の開発に取り組んでいきたいと考えている。

全体としては、学会発表、原著論文数を増やすよう努力することが今後の課題である。

研究業績

IV. 著書

- 1) 河野洋子. 妊婦の看護における観察 C: 妊娠の確認, D: 妊娠経過の把握, F-5: 親役割の準備状況の観察. 宮崎和子監修. 看護観察のキーポイントシリーズ 母性 I. 改訂版. 東京: 中央法規出版, 2000. p. 48-88, 162-7.

V. その他

- 1) 河野洋子, 大久保美保. 妊婦健診における問診の演習による教育効果—ロールプレイングとシミュレーションゲームを導入して—. 日看教会誌 2000; 10(1): 31-40.
- 2) 河野洋子. 看護の将来展望 7 看護婦と新エンゼルプラン—仕事と育児の両立を目指して—. こころの臨

床ア・ラ・カルト 2000; 19(4): 438-42.

地域看護学

教授: 小玉 敏江

助教授: 櫻井 尚子

1. 地域看護教育に関する研究

地域看護教育が大学・短大専攻科でどのようになされているか実態調査を行い、地区診断などの教育方法について検討している。

2. 健康な地域づくりに関する研究

ヘルスプロモーションの考えに基づいた健康な地域づくりを支援する専門家の技術獲得への援助と、学習媒体の開発を、都市部や地方の自治体および職域をフィールドとして行っている。また、地域と職域や学校との連携・協働の施策についても検討している。

研究業績

II. 総説

- 1) 櫻井尚子, 武田順子(川崎市多摩保健所), 福本久美子(熊本県健康福祉部). 健康日本 21 を創ろう—「地方計画マニュアル」作成に携わって—. 保健婦誌 2000; 56(5): 393-9.
- 2) 櫻井尚子, 巴山玉蓮¹⁾, 武田順子(川崎市多摩保健所), 星 旦二²⁾(¹⁾都立大). 地域保健活動の評価. 保健の科学 2000; 42(4): 244-50.

III. 学会発表

- 1) 櫻井尚子, 星旦二(都立大). 健康日本 21 地方計画でめざしたいこと. 第 9 回日本健康教育学会. 千葉, 5 月. [日本健康教育学会誌 2000; 8 (特別): 54-5]
- 2) 武田順子¹⁾, 浅沼智子¹⁾(¹⁾川崎市多摩保健所), 櫻井尚子, 星 旦二(都立大). 「健康日本 21」都市部における住民主体の健康づくり戦略—川崎市多摩区布田中野島地区の試み—. 第 3 回日本地域看護学会. 東京, 6 月. [日本地域看護学会第三回学術集会講演集 2000: 200]
- 3) 福永一郎¹⁾, 中山照美(香川県国分寺町), 亀山千枝子(香川県観音寺保健所), 平尾智広¹⁾, 星 旦二(都立大), 櫻井尚子, 大西 聡¹⁾, 實成文彦¹⁾(¹⁾香川医大). 市町村保健活動スタッフのあるべき姿と持つべき資質—市町村保健活動の科学性・計画性の確保に関する研究 1—. 第 57 回日本公衆衛生学会. 前橋, 10 月. [日公衛誌 2000; 47(11 特別付録): 309]
- 4) 巴山玉蓮¹⁾, 藤原佳典(都老人研), 櫻井尚子, 星 旦

二)¹⁾(都立大),住民からみた健康手帳の使い易さと活用意欲に関する研究,第57回日本公衆衛生学会,前橋,10月.[日公衛誌2000;47(11特別付録):340]

5) 星 旦二¹⁾,藤原佳典(都老研),福永一郎(香川医大),徳留修身(鹿児島県伊集院保健所),揚松龍冶(栃木県保健所),岡戸順一¹⁾,長谷川明弘¹⁾,櫻井尚子,巴山玉蓮¹⁾,谷口力夫¹⁾(都立大),生涯現役追跡研究推進要因,第57回日本公衆衛生学会,前橋,10月.[日公衛誌2000;47(特別付録):401]

6) 小川田鶴子(東京都府中小金井保健所),小玉敏江,清水由美子,看護大学における地区診断学習一地域に密着した地区踏査から一,第104回東京都衛生局学会,東京,10月.[東京衛局会誌2000;104:466-7]

IV. 著 書

1) 星 旦二(都立大),福永一郎(香川医大),櫻井尚子,福本久美子(熊本県保健学院),古川文隆(ウェルネス協会).あなたのまちの健康づくり:みんなで進める「健康日本21」.東京:新企画出版,2001.

2) 櫻井尚子,母子保健指導.星 旦二(都立大)編.国家試験に出てくる保健必須科目エッセンス,第3版.大阪:メディカ出版,2000.p.78-113.

3) 櫻井尚子,障害者(児)保健指導.星 旦二(都立大)編.国家試験に出てくる保健必須科目エッセンス,第3版.大阪:メディカ出版,2000.p.166-71.

4) 櫻井尚子,学校保健指導.星 旦二(都立大)編.国家試験に出てくる保健必須科目エッセンス,第3版.大阪:メディカ出版,2000.p.201-17.

5) 櫻井尚子,産業保健.星 旦二(都立大)編.国家試験に出てくる保健必須科目エッセンス,第3版.大阪:メディカ出版,2000.p.218-42.

V. その他

1) 星 旦二(都立大),櫻井尚子.健康日本21地方計画で目指したいこと.公衆衛生情報2000;30(8):26-7.

2) 河野啓子¹⁾,山口佳子¹⁾(東海大学),錦戸典子(聖路加看護大学),櫻井尚子,佐々木美奈子(東京大学),荒井澄子(東京都三鷹武蔵野保健所),倉下美和子(東京都衛生局).平成12年度地域保健総合推進事業,生活習慣予防のための健康診査等の保健事業の連携のあり方に関する調査研究事業②「地域保健と職域保健の連携のあり方」報告書.2001.

倫理委員会の年間報告

倫理委員長 高 津 光 洋

本学ではヒトを対象とする医学研究に伴う倫理的、社会的問題をチェックし、またバイオハザードやケミカルハザードを防止するための倫理委員会を設置し審査を行っている。2000年度の申請件数は83件、うち不承認0件、保留7件、取下げ1件であった。前年度より申請件数が25件増加しており、特に

臨床研究の増加が顕著である。

今年度から看護学研究を審査対象に加え、看護学科の委員が加わった。また、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日付施行）に対応するための準備作業を行っている。

2000年度倫理委員会審査結果

申請区分	承認	不承認	保留	取下げ及び申請の要なし	計	審査申請
新しい診療手技	12		1		13	13
移植・人工臓器			1		1	1
人為的受精操作						
その他の臨床研究	45		4	1	50	50
遺伝子操作	2				2	2
RI基礎研究						
病原微生物	1				1	1
人細胞融合	1				1	1
人癌細胞	1		1		2	2
発癌研究	1				1	1
その他	12				12	12
合計	75		7	1	83	83

学内・学外共同研究

学長 栗原 敏

昭和 54 年度（'79 年度）より発足した学内・学外共同研究の助成制度は、現在までに学内共同研究で 103 人、学外共同研究で 64 人の教授が補助を受けている。

平成 12 年度（2000 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	学外 1 件辞退
59 (1984)	2	435	2	60	4	495	
60 (1985)	4	709	3	90	7	799	
61 (1986)	5	760	2	60	7	820	
62 (1987)	4	680	1	30	5	710	
63 (1988)	5	710	2	60	7	770	
平成元 (1989)	3	410	5	250	8	660	
2 (1990)	5	590	5	230	10	820	
3 (1991)	5	570	4	200	9	770	学外 1 件辞退
4 (1992)	6	700	1	50	7	750	
5 (1993)	7	700	3	150	10	850	
6 (1994)	6	700	2	100	8	800	
7 (1995)	4	580	3	150	7	730	
8 (1996)	7	960	3	150	10	1,110	
9 (1997)	7	830	1	50	8	880	
10 (1998)	4	650	3	150	7	800	
11 (1999)	6	750	3	150	9	900	
12 (2000)	4	740	3	150	7	890	
計	103	14,559	64	2,550	167	17,109	

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
微生物学第2	益田昭吾教授 他 10名	黄色ブドウ球菌が産生するスーパー抗原の活性を利用したマクロファージおよびそのほかの抗原提示能を有する各種細胞の病因的役割に関する総合的研究	200万円	森山・藤井 阿部 各教授
生理学第2	栗原 敏教授 他 8名	細胞内 Ca イオンによる心筋収縮調節の病態生理学的研究	220万円	田嶋・望月 各教授
生化学第1	大川 清教授 他 8名	蛋白質の翻訳ならびに翻訳後修飾と細胞機能の制御	120万円	戸田・田中 (忠) 各教授
麻酔科学	天木嘉清教授 他 3名	臨床試料中の微量物質測定を通じた生体の恒常性解析について－質量分析法による測定と医学応用の意義－	200万円	大友・高津 各教授

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
内科学第3	田嶋尚子教授	小児糖尿病(インスリン依存型糖尿病)の予後に関する疫学研究－日本、フィンランド、及び米国の患者の死因の比較－	50万円
法医学	高津光洋教授	法医学解剖の法医病理学的診断の精度評価と向上について	50万円
生理学第1	馬詰良樹教授	筋収縮における分子構造・機能連関に関する生理学的研究	50万円

研究課題：細胞内 Ca イオンによる心筋収縮調節の病態生理学的研究

研究代表者：生理学講座第2

共同研究者：生理学講座第2

内科学講座第3

内科学講座第4

心筋の収縮は細胞内 Ca イオン濃度変化により調節されている。心臓が末梢組織に、必要な血液を十分送り出すことができなくなった不全心では、細胞内 Ca イオン濃度調節機構の破綻、収縮蛋白系の Ca 応答性の低下などが起こっていると考えられる。この研究では、不全心や病態時における細胞内 Ca イオン動態の変化と収縮蛋白系の応答性変化を、全心臓、心筋組織、単一心筋細胞、およびスキンド標本を用いて調べる。

1. 細胞内 Ca イオン濃度による生理的収縮の調節と筋長効果

フェレットやラットの右心室から摘出した乳頭筋の表層細胞内にエクオリンを注入して、細胞内 Ca イオン濃度 (Ca トランジェント) と収縮張力を同時測定した。単収縮の経過中に筋長を急速に短縮させた時に張力の低下に一致して細胞内 Ca イオン濃度は一過性に増加した (extra-Ca)。これを指標として用いて、筋長変化による収縮調節 (スターリングの法則) に対する修飾機序を調べた。

ラットの右室肉柱をトリトン処理してスキンド標本を作成し、長さ-張力関係に及ぼす結合クロスブリッジ数の影響について調べた。生理的な収縮ではクロスブリッジの数が、筋長効果の発現に重要な制御因子であることを明らかにした。

2. 肥大心筋の細胞内 Ca イオン動態の変化に関する研究

Dahl 食塩感受性ラット (DS) に6週より高塩分食を与え、17週令にて圧負荷心肥大群を作成した。DSラットでは血圧上昇に伴い、有意な心重量、心・体重比の増加が認められた。Fura-2 シグナルの立ち上がり時間、減衰時間はいずれも、心肥大群 (42.5 ± 4.4,

70.0±8.8 sec) において対照群 (32.5±2.5 p<0.05, 29.2±2.7 sec p<0.005) と比較すると有意に延長した。後期肥大心では Na/Ca 交換系あるいは筋小胞体による Ca ハンドリングに関する機能低下が認められた。

3. 不全心におけるエンドセリンの役割に関する研究

生後 1・2 日の新生仔ラットより心室を摘出し、コラゲナーゼで細胞を単離し培養した。エンドセリンは, SERCA2 の mRNA 発現を低下させ, Ca トランジェントの下行脚を延長した。ETA 受容体拮抗薬である BQ-123 により, エンドセリンの SERCA2 発現低下は回復したが, ETB 受容体拮抗薬である BQ-788 では改善しなかった。また, PKC 阻害薬である chelerythrine は部分的に SERCA2 発現低下を回復し, PMA にて PKC を活性化させると SERCA2 発現は著明に低下した。不全心で増加するエンドセリンは Ca ハンドリングに影響することが明らかになった。

*

研究課題: 黄色ブドウ球菌が産生するスーパー抗原の活性を利用したマクロファージおよびそのほかの抗原提示能を有する各種細胞の病因的役割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	櫻田 純次
	微生物学講座第 2	進士ひとみ
	微生物学講座第 2	田島亜紀子
	耳鼻咽喉科学講座	森山 寛
	耳鼻咽喉科学講座	矢部 武
	耳鼻咽喉科学講座	野原 修
	整形外科学講座	藤井 克之
	整形外科学講座	辻 美智子
	脳神経外科学講座	阿部 俊昭
	脳神経外科学講座	赤崎 安晴

本研究はスーパー抗原を提示する適当な細胞を探るためにマウスの腹腔マクロファージを用いて黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B の抗原提示が生ずる条件を決定するところから始まった。従来スーパー抗原を提示するためにマウス腹腔マクロファージは適当な細胞と考えられていなかったが今回適当なサイトカインを用いれば黄色ブドウ球菌エンテロトキシンで感作されたマウス腹腔マクロファージは典型的な SDCC 《Staphylococcal Enterotoxin Dependent Cell Cytotoxicity》を呈することがわかった。スーパー抗原の提示細胞として腹腔マクロファージが使用可能ということは今後の研究にとつ

て非常に貴重な所見である。なぜならば従来スーパー抗原の提示細胞として採取しやすい細胞が知られていなかったからである。この見聞が得られたことによって本研究は所期の目的を達したと考えられた。

またマウス腹腔マクロファージの調製の過程で行ったサイトカイン添加実験によってセレンディピティックに多核巨細胞の出現という現象に遭遇した。この現象は当初の実験計画に含まれていなかったがマクロファージから巨細胞が出現する再現性の高い実験系となるのでこの現象の解明にも力が注がれた。

本研究は以上二つの成果をあげて終了されるが、今後マウスを用いてさらに検討をすすめ、その結果を臨床に応用する可能性についても考えてみたい。しかしひとへの応用には医学倫理上の問題も多く改めて慎重に計画を作りなおして将来に向けて行ってみたいと考えている。

*

研究課題: 蛋白質の翻訳ならびに翻訳後修飾と細胞機能の制御

研究代表者:	生化学講座	大川 清
研究分担者:	内科学講座	戸田剛太郎
	内科学講座	山内 眞義
	内科学講座	井上 貴博
	産科婦人科学講座	田中 忠夫
	産科婦人科学講座	許山 浩司
	生化学講座 2	松藤 千弥
	生化学講座 1	朝倉 正
	生化学講座 1	高田 耕司

研究費補助金総額 320 万円

成果概要: 構成プロジェクト各分野で活発な研究がくりひろげられた。特に endocytosis, exocytosis あるいは膜 integrated 蛋白のカルパイン依存性蛋白分解の及ぼす反応の影響は広汎になり、その幾つかを報告した。GST を標的分子とするグルタチオン結合アドリアマイシンの GST との分子相互作用も明確になり臨床応用の可能性に数段近づいた。ユビキチンシステムにおけるユビキチン化蛋白の同定 system の構築もほぼ完成したので今後広汎な解析を各病態で検討する予定である。アンチザイムの発現の制御実験も多くの生物種で確認され新たな場面に展開されている。不妊症における精子のユビキチン化蛋白で興味ある data が得られ現在さらに解析中である。また、アルコール肝障害による肝由来糖蛋白の糖鎖欠損の原因が carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome とはちがいで遺伝子欠損や発現異

常ではなく phosphomannomutase の活性阻害であることが確かめられた。

以上プロジェクト各研究分野において充分なる成果が得られ本共同研究の実があった。個々の成果はそれぞれの分野で学会報告が多数なされたが、その内論文として発表された或いは in press である主たる物を報告書とともに提出した。

*

研究課題：臨床試料中の微量物質測定を通した生体の恒常性解析について—質量分析法による測定と医学応用の意義—

研究代表者：麻酔学講座 天木 嘉清

共同利用研究施設として存在していた附属研究部機能研究室（当時）にガスクロマト質量分析装置（GC/MS）が導入されたのは昭和 59 年。医学における GC/MS の利用が未開拓であった当時、その利用法を開発し、共同で技術・知識として共有できるようにとして、平成元年にはじめの学内共同研究が生まれ、GC/MS の定性解析としての利用可能性について検討が重ねられ、2 年後に報告書が出された。その後、この機器による各種物質の超微量定量法が試みられる中、小児科アレルギー班によるプロスタグランディン測定法が開発されるや、その測定法を利用を中心にした共同研究が組まれた。以後断続し

ながらも学内共同研究を行い、その測定法を完成させ、今回の共同研究となった。

すでに各種 PG 合成関連酵素や PG 受容体すべての遺伝子が解析され、これら遺伝子のノックアウトマウスを用いた実験から、新たに発見された PG の生理作用などの解析が、生殖生理や発ガン機構の解明に新知見をもたらし、ポストゲノム研究の一つとして注目されている。しかし PG の合成酵素・受容体が明らかにされ、その分布が証明されたとしても、それで PG の作用全てが明らかになるわけではない。その理由の一つとして、生体における PG の動態が明らかにされていないことが上げられる。しかも生体における PG 濃度は非常に低く、それ自身を測定する技術は現在でも難しい。その意味もあって多種多様な PG を一斉分析するこの共同研究により開発された GC/MS 一斉分析法が世界的にも注目されている所以である。

この測定法は、既知の PG を定性定量するばかりではなく、最近酸化ストレスの指標として注目されているイソプロスタノール類やアポトーシスに関連すると考えられるアラキドン酸類似物質も同様な処理により測ることができる可能性を持っている。それゆえ、今後はこの方面での新たな活用が望まれる。

あ と が き

編集委員長 町田 勝彦

東京慈恵会医科大学教育・研究年報、2000年版(第20号)はやや遅れまして刊行の運びとなりました。執筆の労をとられた教授各位、ならびに編集、校正などご尽力いただいた皆様に心からお礼を申し上げます。

本年報は本学の教育・研究体制の拡充強化に役立て、同時に広く慈恵の教育・研究の現況を知っていただくことを目的として大学創設百周年(昭和57年・1981年)を機会に刊行され今日に至っております。

タイトルは教育・研究年報とありますが、教育に関する報告は、教学委員会から発行されている「教学およびカリキュラムニュース」で取り上げられている関係から、本誌にはその要約が記載されているに過ぎません。しかし、本誌における教育に関する報告の充実を、今後図ってゆくことが必要であると思われれます。研究業績に関しては、年々報告論文数が多くなる傾向にありますことは喜ばしいことです。今までは研究業績発表者を6名以内と制限

しておりましたが、今年度より研究業績の発表者全員の名前を公表することになりました。従いましてこの年報を十分に活用されて、研究面における横の連絡をはかり、本学の研究を活性化することが期待されます。

大学自己点検・評価委員会では、大学の教育・研究の点検・評価の重要な資料として、各講座等からご提出頂いた一年間の教育・研究業績を含むフロッピーディスクの内容を活用させて頂いております。本誌では紙面の関係によりまして、その中から代表的な業績を本誌に掲載しているのですが、今後は電子媒体を介してすべての業績が公表されることが必要と思われれます。

毎年のごことでありますが、編集、出版のためにご協力いただきました学事課と医学情報センター図書館員諸氏に改めてお礼申し上げます。

平成14年3月1日

編集委員長：町田勝彦

編集委員：高木敬三、裏田和夫、西澤 勇

索 引

0 ~ 9

16S リボソーム RNA	[臨 検 医]	75
20mm 以下大腸進行癌	[病 理]	53
26S プロテアソーム	[生 化 2]	43
2×2 分割表	[歯]	199
³¹ P-NMR	[生 1]	37
3 胚葉奇形腫	[解 2]	31
3 次元超音波内視鏡	[内 視]	195
3 リン酸カルシウム骨セメント	[形 成]	158
3D 顕微鏡	[病 理]	53
5-fluorouracil	[環 保 医]	64

A

アーテスネート	[熱 医]	72
アカマツ	[医 国 領]	260
アクチグラフィ	[神 内]	86
アクチン	[熱 医]	71
アクチン線維	[薬 1]	47
アクトミオシン	[生 2]	38
アストロサイト	[解 1]	29
	[環 保 医]	64
アデノウイルス	[外 2]	142
アデノウイルスベクター	[呼 内]	110
アデノシン受容体	[薬 2]	50
アトピー性皮膚炎	[精 神]	119
	[皮]	129
アポトーシス	[解 1]	29
	[微 2]	62
	[環 保 医]	64
	[形 成]	158
	[産 婦]	168
	[耳 鼻]	183
	[病院病理]	206
	[D N A]	218
	[耳 鼻]	184
アポトーシス抑制遺伝子 Bcl-xL	[熱 医]	71
アメーバ	[消 内]	81
アルコール性肝障害	[内 視]	196
アルゴンプラスマコアグレーダー	[精 神]	119
アルツハイマー型痴呆	[熱 医]	72
アルテミシニン誘導体	[薬 治]	239
アンジオテンシン	[薬 治]	239
アンジオテンシン変換酵素	[生 化 2]	43
アンチザイム	[生 化 2]	43
アンチザイムファミリー	[生 化 2]	43
アンフォールド	[生 化 2]	43
悪性筋上皮腫	[眼]	178
悪性黒色腫	[眼]	178
悪性神経膠腫	[脳 外 科]	154
悪性神経鞘腫	[皮]	128
悪性腫瘍	[微 1]	58

青錐体系 ERG	[眼]	178
青錐体系反応	[眼]	177
圧-容積曲線	[心 外]	164

ACE 阻害薬	[腎 内]	89
ACL 再建術	[整 形]	150
ADL	[リ ハ]	192
AIS	[法 医]	68
ALP 活性	[解 2]	32
Amerogenin	[法 医]	68
ANP	[腎 内]	90
AP-1	[消 内]	81
Apert syndrome	[形 成]	158
Apo-AI	[外 1]	137
apoptosis	[神 研]	227
α -TCP (3 リン酸カルシウム)	[形 成]	158
α_1 受容体	[生 2]	38
α ヘリックス	[微 1]	59
Arachidonyl ethanolamine	[D N A]	223
ASIA	[リ ハ]	192
ataxin-7	[神 研]	228

B

バイオ人工肝臓	[臨 検 医]	76
	[消 内]	81
バルーン治療	[内 視]	196
バレット食道	[病 理]	53
	[内 視]	195
バレット食道癌	[内 視]	195
バンコマイシン	[腎 内]	90
ビタミン A 代謝	[臨 検 医]	76
ビタミン B ₁₂	[精 神]	119
ビタミン D 受容体	[腎 内]	89
ビタミン E	[体 力]	245
びまん性異所性胃粘膜下嚢腫	[外 2]	142
ブジー	[内 視]	196
ベクロニウム	[麻 酔]	188
ベッドレスト	[宇 宙]	247
培養ヒト肥満細胞	[D N A]	223
弁輪拡大	[心 外]	164
微小カルチノイド	[病 理]	53
微小リンパ節転移	[外 1]	137
微小栓子検出	[M E]	236
微小シナプス後電流	[薬 2]	50
膀胱癌	[泌]	173
	[D N A]	212
膀胱瘤	[泌]	173
母子相互関係	[看護学]	264
部分胞状奇胎	[病 理]	54
	[病院病理]	206
部位特異性	[体 力]	245

ドパミンニューロン	[解 1]	29	炎症性腸疾患	[消 内]	80
			炎症性サイトカイン	[腎 内]	89
大腸悪性腫瘍	[内 視]	196		[外 2]	142
大腸がん	[M E]	236			
大腸菌	[微 2]	62	EB virus	[病 理]	54
大腸 sm 癌	[病 理]	53	EBM	[環 保 医]	64
大脳基底核	[解 1]	29		[総 診]	115
代替医療	[健 医]	254	ECP	[呼 内]	110
代替療法	[呼 内]	110		[耳 鼻]	184
大腿神経	[形 成]	158	ECRC 細胞株	[解 2]	31
弾性タンパク	[生 1]	37	Efflux pump	[泌]	173
脱髄疾患	[D N A]	225	EGF	[解 2]	31
電位依存性 Ca ²⁺ 放出	[生 2]	38	EIPA	[生 2]	38
電位依存性カルシウムチャネル	[薬 2]	50	elongation factor 1 α	[D N A]	224
電磁両立性	[M E]	237	EMD 57033	[生 2]	38
電気穿孔法	[D N A]	224	Endothelial cell and Pericyte Interdigitation		
銅	[環 保 医]	64		[病 理]	54
動物実験モデル	[眼]	178	endothelin-1	[腎 内]	90
瞳孔不同	[眼]	179	<i>Entamoeba invadens</i>	[熱 医]	71
動脈硬化症	[総 診]	115	esthetic mind	[形 成]	159
貪食	[微 2]	61	ES 細胞	[外 2]	142
貪食能	[体 力]	245	ES 細胞株樹立法	[解 2]	31
			<i>eta</i> 遺伝子	[R I]	243
Dabl	[D N A]	224	Etoposide	[D N A]	219
de novo carcinoma	[病 理]	53	Exfoliative toxin A	[R I]	243
delayed type hypersensitivity	[D N A]	216			
diacylglycerol	[総 診]	115			
Diffuse α pattern	[精 神]	120			
DNA micro-array	[血 内]	105			
DNA チップ	[小 児]	124			
	[内 視]	196			
DNA フィンガープリンティング法	[臨 検 医]	75			
DNA 医学	[微 1]	58			
DNA 塩基配列	[R I]	243			
DNA 修復酵素	[呼 内]	109			
DNA 断片化	[医 国 領]	260			
DNA 分析	[法 医]	68			
dopaminergic neuron	[神 研]	227			
dynamic flow 法	[放]	133			
			不安	[歯]	199
			復構	[臨 検 医]	75
			腹腔鏡下手術	[外 2]	142
				[泌]	173
				[内 視]	196
			腹腔神経叢ブロック	[呼 内]	109
			複合ヘテロ接合体	[形 成]	159
			複合皮弁形成	[解 2]	32
			副腎	[薬 1]	47
			副腎皮質細胞	[薬 1]	46
			副腎皮質刺激ホルモン	[薬 1]	47
			副腎皮質ステロイド	[麻 酔]	189
			復職	[リ ハ]	191
			腹水	[微 2]	62
			複雑心奇形	[心 外]	164
			不眠症	[精 神]	119
			糞線虫	[病 理]	54
			Faden 手術	[眼]	178

Fas	[形 成]	158
FasL	[形 成]	158
FDT スクリーナー	[眼]	179
FGFR3	[泌]	173
FIM	[リ ハ]	192
FLAIR	[放]	133
Flash echo imaging 法	[放]	133
fMRI	[リ ハ]	191
functional MRI	[眼]	177

G

ガイドライン	[外 2]	142
ガスランタン	[R 1]	244
がん	[生 化 2]	44
グリア細胞	[解 1]	29
グルコースクランプ法	[薬 治]	239
グルタチオン	[生 化 1]	41
グルタチオン S-トランスフェラーゼ	[生 化 1]	41
グルタミン酸放出	[薬 2]	50
ゴールドマン視野	[眼]	178
外来透析患者	[看護学]	261
外傷性脊髄損傷	[リ ハ]	192
外側型変形性膝関節症	[整形]	150
顎関節	[解 1]	28
顎関節症	[歯]	199
顎裂骨移植	[形 成]	159
学生の気づき	[看護学]	264
顎運動	[解 1]	28
癌化学療法	[血 内]	104
眼窩腫瘍	[眼]	178
眼筋型重症筋無力症	[眼]	179
癌告知	[総 診]	114
顔面骨折	[形 成]	159
顔面痛	[麻 酔]	188
画像解析	[病院病理]	206
画像解析装置	[内 視]	195
原発性肝癌	[外 2]	142
原発性肝細胞癌	[D N A]	211
原発性胆汁性肝硬変	[消 内]	81
極小切開創	[眼]	178
極低出生体重児	[環 保 医]	65
合短指 (趾) 症	[形 成]	159
逆流性食道炎	[消 内]	80
逆転写酵素阻害剤	[血 内]	105
凝血学的作用	[M E]	237
G-CSF プライミング療法	[血 内]	105
G-CSF 産生肉腫	[病院病理]	206
Galpha12 蛋白	[呼 内]	109
Galpha13 蛋白	[呼 内]	109
γGCS	[生 化 1]	41
GC/MS	[法 医]	68
GDC	[脳 外 科]	154
Gene Gun	[外 1]	138
GERD	[外 2]	142

GFAP	[神 研]	227
GFP 遺伝子	[解 2]	32
GFP 遺伝子導入腫瘍細胞	[解 2]	32
GH 単独欠損ラット (SDR)	[解 2]	32
glutaraldehyde	[環 保 医]	64
gp120V3-loop	[微 1]	58
Green Fluorescent Protein	[生 化 2]	43
	[薬 2]	51
GSTπ	[外 2]	142
GVHD	[放]	133

H

ハイリスク	[環 保 医]	65
ハイリスク AML	[血 内]	105
ヒアルロン酸	[腎 内]	89
	[整形]	149
	[整形]	150
ヒアルロン酸合成酵素 (HAS2)	[泌]	174
ヒト神経成長因子	[皮]	128
ヒト乳頭腫ウイルス	[臨 検 医]	76
ヒト薬物代謝	[体 力]	246
ヒラメ筋	[健 医]	253
ヘリカル CT	[臨 検 医]	76
ヘリコバクターピロリ	[看護学]	265
ヘルスプロモーション		
爬虫類	[薬 2]	50
肺アスペルギローマ	[呼 内]	110
肺動脈血栓症	[法 医]	68
肺癌	[病院病理]	205
	[D N A]	211
肺胞上皮透過性	[放]	133
肺換気	[薬 2]	50
肺結核	[呼 内]	110
敗血症の原因細胞菌	[微 1]	59
胚子成長因子 (ETFs)	[解 2]	31
発火開始角度	[体 力]	245
白血病細胞株	[血 内]	104
白血病細胞抑制因子 (LIF)	[解 2]	31
箱庭療法	[精 神]	120
白色家兔頭頂骨	[形 成]	158
半導体レーザー	[眼]	178
発癌母細胞	[解 2]	31
平滑筋細胞化生	[病 理]	54
	[病院病理]	206
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	[歯]	200
変異原性	[環 保 医]	64
皮膚放射線耐容量	[放]	134
皮膚血流量	[看護学]	261
皮膚温	[リ ハ]	191
皮膚温度感覚検査法	[神 内]	87
腓腹筋	[生 1]	37
非荷重	[体 力]	245
肥満	[精 神]	119
被囊性硬化性腹膜炎	[腎 内]	89
非侵襲的人工換気療法	[呼 内]	110
非小細胞肺癌	[呼 内]	110

血管平滑筋緊張	[脳外科]	154	咬筋	[生 1]	37
血管径拍動波形	[M E]	237	咬筋組織内ヘモグロビン動態	[歯]	199
血管形成	[脳外科]	154	骨格筋	[生 2]	38
血管内超音波法	[M E]	236	骨格筋グラフト	[心外]	163
血管内放射線照射	[放]	134	骨格筋心室	[心外]	163
血管新生	[解 2]	32	告知率	[総診]	114
	[病理]	54	口腔機能の回復	[歯]	200
	[心外]	163	国際比較研究	[精神]	118
血管腫	[形成]	159	黒質外側核	[解 1]	29
血管塞栓療法	[放]	133	黒色腫	[皮]	129
健康相談	[健医]	253	口腔底運動	[薬 2]	50
血清	[生 2]	39	呼吸リズム	[薬 2]	50
血清脂質	[総診]	115	更年期症状	[看護学]	264
血栓溶解剤	[脳外科]	155	今後 10 年間	[看護学]	264
血小板由来内皮細胞増殖因子	[耳鼻]	184	高尿酸血症	[腎内]	90
血圧	[薬 1]	48	高温度治療	[泌]	174
血圧測定	[看護学]	261	高齢	[体力]	246
血液凝固時間	[法医]	68	高齢患者	[看護学]	263
血液粘度	[法医]	68	高齢者	[看護学]	263
血液粘度測定装置	[法医]	68	高齢者血液腫瘍研究会	[血内]	105
血液脳関門 (BBB)	[脳外科]	155	虹彩支持型眼内レンズ	[眼]	179
血液透析	[眼]	179	好酸球	[耳鼻]	184
結合 DXR	[生化 1]	41	好酸球性副鼻腔炎	[耳鼻]	184
血流動態	[青外]	146	好酸球増多	[熱医]	71
気分障害	[精神]	119	光線過敏症	[皮]	129
気分障害群	[法医]	68	格子間隔	[生 2]	38
気管支喘息	[呼内]	110	抗腫瘍活性	[D N A]	216
	[看護学]	264	酵素	[生 1]	37
危険因子	[健医]	253	孤束核	[薬 2]	50
	[総診]	115	酵素免疫測定法	[環医]	64
菌表面タンパク質	[微 2]	61	固体塩基	[医国領]	259
筋系	[解 1]	29	抗トロンピン作用	[法医]	68
筋機能	[体力]	245	骨伝導能	[整形]	149
緊急内視鏡的ドレナージ	[内視]	196	交通外傷	[法医]	68
機能再構築	[リハ]	191	骨軟部腫瘍	[病理]	53
機能的磁気共鳴画像	[眼]	179	骨溶解 (osteolysis)	[整形]	150
近赤外分光計	[歯]	199	骨髄非破壊性末梢血幹細胞移植療法	[泌]	173
筋線維組成	[体力]	245	骨髄非破壊的前処置	[血内]	106
筋小胞体	[生 2]	38	骨髄移植	[小児]	124
霧状シンチレータ	[R I]	243	骨髄間質細胞	[心外]	163
基底細胞癌	[皮]	129	骨髄ストローマ細胞	[リ内]	94
高圧酸素	[血内]	104	抗ウイルス効果	[総診]	114
降圧薬	[薬治]	239	絞扼モデル	[形成]	158
硬直	[生 1]	36	絞扼性神経障害	[形成]	158
子どもへの虐待	[小児]	124	空間識機能	[耳鼻]	183
高エネルギーリン酸化合物	[生 1]	37	胸腹部損傷	[宇宙]	247
抗エストロゲン薬	[外 2]	142	強迫性障害	[法医]	68
興奮収縮連関	[生 2]	38	教育	[精神]	119
抗癌剤感受性	[耳鼻]	184	境界性人格障害	[看護学]	265
膠原病	[リ内]	94	巨核芽球	[精神]	118
抗凝固薬	[腎内]	89	虚血性心電図	[血内]	105
後腹腔鏡下尿管切石術	[泌]	174	頰骨弓幅	[臨検医]	75
高次脳機能障害	[リハ]	191	胸腺腫	[解 1]	28
甲状腺	[解 1]	29	鋸齒状腺腫	[外 2]	142
高血圧	[薬治]	239	巨指 (趾) 症	[病理]	53
高血圧症	[総診]	114		[形成]	159

P21 ^{CIP1}	[D N A]	219	ラクトフェリン	[産 婦]	169
p21cip1/WAF1	[D N A]	216	ラジアルフロー型バイオリアクター	[消 内]	81
p21 遺伝子	[血 内]	105	ラット	[薬 2]	50
p27/Kip1 遺伝子	[病 理]	54	ラミブジン	[血 内]	105
P2X 受容体	[薬 1]	47	リーリン	[D N A]	224
	[薬 2]	50	リーリン受容体	[D N A]	224
P2Y 受容体	[薬 1]	46	リカーレンス・プロット	[薬 2]	50
p51	[病 理]	53	リスクファクター	[環 保 医]	65
	[産 婦]	168	リボ蛋白	[総 診]	115
p53	[呼 内]	109	リンパ管系	[解 1]	29
	[産 婦]	167	リン脂質膜	[医 国 領]	258
p73	[病 理]	53	レーザー治療	[皮]	129
Paget 病	[皮]	129		[泌]	174
PAI-1	[健 医]	253		[内 視]	196
Parkinson 病	[放]	134	レチノイン酸	[呼 内]	109
pax 3	[神 研]	228	レチノイン酸レセプター (RAR)	[消 内]	81
PCR	[法 医]	68	レチノール・エステル化酵素	[臨 検 医]	76
PCR-RFLP	[泌]	173	レトロウイルス	[腎 内]	89
PCR-SSCP	[泌]	173	レニン	[薬 治]	239
PDE 阻害剤 IBMX	[生 2]	38	レノグラスチム	[臨 検 医]	76
Pearson 症候群	[病院病理]	206		[血 内]	105
PEIT 療法	[腎 内]	89	レムナント	[総 診]	115
PEVK	[生 1]	37	ロイコトリエン	[呼 内]	110
Peyronie 病	[泌]	174	ロサルタン	[腎 内]	90
PFD	[放]	133			
pH	[生 2]	38	卵巣チョコレート嚢胞	[産 婦]	169
pharmacokinetics	[産 婦]	168	卵巣癌	[産 婦]	168
phenyl-hydrazine	[環 保 医]	64		[D N A]	211
phosphomannomutase	[生 化 1]	42	卵巣明細胞腺癌	[解 2]	32
photoplethysmography	[薬 2]	50	卵巣粘液性癌	[病 理]	54
poly ADP-ribosyltransferase	[呼 内]	109		[病院病理]	206
polycystin	[腎 内]	90	卵巣子宮内膜症	[病 理]	54
POS	[総 診]	115	卵巣腫瘍	[病院病理]	206
POSTs	[総 診]	115	卵巣腫瘍内容漏出防止装置付穿刺針	[産 婦]	168
pre β 1HDL	[総 診]	115	裸子植物	[医 国 領]	260
prefabricated flap	[形 成]	159	裂孔原性網膜剝離	[眼]	179
ProGRP	[呼 内]	110	連携	[小 児]	124
promyelocytic leukemia gene product	[神 研]	228	裂手 (足) 症	[形 成]	159
	[呼 内]	110	理解率	[解 1]	28
Proportional assist ventilation	[呼 内]	110	淋菌性尿道炎	[泌]	173
Prosthetic Mandibular Advancement	[歯]	200	臨床疫学	[総 診]	113
	[神 研]	228	臨床実習	[総 診]	115
proteasome	[血 内]	104	臨床教育法	[総 診]	115
protocol study	[医 国 領]	259	臨床心理学	[精 神]	120
Pt (IV) 錯体	[腎 内]	89	臨床的研究	[D N A]	215
PTH			臨床薬理学	[薬 治]	239
			立体構築	[病 理]	53
	Q		老人看護学	[看 護 学]	263
QOL	[熱 医]	72	旅行頻度	[看 護 学]	261
	[小 児]	124	旅行の実態	[看 護 学]	261
	[看 護 学]	261	緑内障	[眼]	179
	R		緑色蛍光タンパク質	[D N A]	224
ライソゾーム	[D N A]	222	流産	[産 婦]	168
ライソゾーム病	[小 児]	123		[D N A]	211
	[D N A]	210	流産モデルマウス	[産 婦]	168

RANKL	[整形]	150	最低合格水準 (MPL)	[薬]	2]	51
RB	[産婦]	167	鎖骨遠位端骨折	[整形]		151
RB 遺伝子	[DNA]	218	酸化ストレス	[体力]		245
Real-time spatial compound imaging (SonoCT)	[放]	133	三量体 G 蛋白質	[呼内]		109
retinotopy	[眼]	177	接着因子	[臨検医]		75
risperidone	[臨検医]	76	性別判定	[法]		68
RITC 標識ゼラチン	[解]	2]	性別役割	[看護学]		263
Rosenberg 撮影	[整形]	150	静電相互作用	[生]	1]	37
Ross 手術	[心外]	164	成熟動物新生ニューロン	[薬]	2]	51
RT-PCR	[青外]	146	性格	[健医]		253
			生活パターン	[看護学]		261
			生活習慣	[健医]		253
			生活習慣病	[環保医]		65
				[総診]		114
S				[法]		68
サーモグラフィー	[リハ]	191	性染色体	[生]	2]	38
サイコエデュケーション	[精神]	119	静止張力	[法]		68
サイトカイン	[微]	2]	精神分裂病	[法]		68
	[外]	1]		[精神]		118
	[耳鼻]	183		[精神]		120
サリドマイド	[泌]	173	精神分析の精神療法	[精神]		118
シアル酸化ファイブロンネクチン	[外]	1]	精神病理学	[法]		68
スキンド標本	[生]	2]	精神病者	[法]		68
スギ花粉アレルギー	[DNA]	220	精巢	[解]	2]	33
スギ花粉症	[耳鼻]	184	生体観察	[解]	1]	28
スギ花粉症ホームページ	[耳鼻]	184	生体計測値	[解]	1]	28
スギ特異的 IgE 抗体価	[耳鼻]	184	生体吸収性骨接合剤	[形成]		159
スクリーニング	[総診]	113	生体リズム	[精神]		119
ステレオペア像	[解]	2]	性的虐待	[小児]		124
ステロイド	[腎内]	89	赤外線	[外]	2]	142
ステントグラフト	[外]	1]	赤外線内視鏡	[内視]		195
ステント接合部	[外]	1]	赤痢アメーバ	[熱]		71
ストレス	[環保医]	65	脊髄空洞症	[脳外科]		155
スペクトル解析	[環保医]	65	脊髄損傷モデル	[脳外科]		155
スペクトル解析法	[臨検医]	75	脊髄誘発電位	[脳外科]		155
セリウム塩	[医国領]	259	石灰化	[環保医]		65
セレノシステイン (Sec) -t RNA 抗体	[消内]	80	線維芽細胞	[微]	2]	61
セロトニン	[精神]	119	染色体分析	[産婦]		169
センチネルリンパ節誘導手術	[内視]	195	染色体異常	[環保医]		64
				[血内]		104
細胞分化	[生化]	2]	先天性心疾患	[小児]		124
細胞変形能	[DNA]	223	先天色覚異常	[眼]		177
細胞移動	[DNA]	224	穿通枝皮弁	[形成]		159
細胞間認識分子	[熱]	71	接触皮膚炎	[皮]		129
細胞骨格	[薬]	1]	摂食障害	[環保医]		65
	[熱]	71		[精神]		120
細胞膜ポタシウムチャンネル	[脳外科]	154	社会福祉サービス	[看護学]		263
細胞内局在	[生化]	2]	社会的引きこもり	[精神]		118
細胞内シグナル	[呼内]	109	視物質遺伝子	[眼]		179
細胞内蛋白分解	[生化]	2]	刺激伝導系	[心外]		163
細胞内ユビキチン化蛋白	[生化]	1]	死後硬直	[生]		37
細胞性免疫応答	[呼内]	110	矢状面アライメント	[整形]		151
細胞死	[DNA]	216	視覚性事象関連電位	[神内]		86
細胞質突起	[DNA]	223	色素測定器	[形成]		159
細胞周期	[DNA]	218	子宮動脈塞栓術	[産婦]		168
細胞周期関連物質	[耳鼻]	183	子宮頸部移行帯上皮	[解]	2]	31
催眠薬	[法]	68	子宮頸部予備細胞株	[解]	2]	31
再生不良性貧血	[臨検医]	75	子宮筋腫	[放]		133

子宮筋層病変針生検	[産 婦]	168	食道静脈瘤硬化療法	[内 視]	196
子宮内発育遅延	[産 婦]	168	食道腺癌	[病 理]	53
子宮内膜炎	[D N A]	211	食塩耐性	[微 2]	62
子宮内胎児	[病院病理]	206	食後高脂血症	[総 診]	115
子宮腺筋症	[D N A]	224	小児看護	[看護学]	264
糸球体腎炎	[産 婦]	169	小児看護実習	[看護学]	264
	[腎 内]	89	小児精神医学	[小 児]	124
	[D N A]	211	小児滲出性中耳炎	[耳 鼻]	183
診断学的検討	[歯]	199	小児糖尿病	[環 保 医]	65
心不全	[総 診]	114	小細胞性肺癌	[呼 内]	110
唇・顎・口蓋裂	[形 成]	158	小線源	[放]	134
新 GCP	[薬 治]	239	所属リンパ節	[解 1]	29
心肥大	[総 診]	114	集団遊び	[看護学]	264
神経防御機能	[解 1]	29	週間変動	[看護学]	261
神経毒性	[解 1]	29	終末分化	[耳 鼻]	183
	[環 保 医]	64	終末期医療	[総 診]	114
神経芽腫株化細胞	[生 化 2]	44	修正イーベル法	[薬 2]	51
神経変性疾患	[D N A]	225	珠心組織	[医 国 領]	260
神経回路網	[D N A]	224	腫瘍壊死因子	[D N A]	225
神経管欠損症	[産 婦]	169	腫瘍報告フォーマット	[病院病理]	206
神経幹細胞	[解 1]	29	腫瘍塊の成長	[解 2]	32
	[D N A]	224	腫瘍免疫療法	[D N A]	215
神経系	[解 1]	29	総合病院精神医学	[精 神]	119
神経線維腫症	[皮]	128	総合診療	[総 診]	113
神経刺激	[生 1]	36	巣状糸球体硬化症	[腎 内]	89
神経症	[環 保 医]	65	早期胃癌	[内 視]	195
心筋炎	[総 診]	114	早期胃癌癌巣内潰瘍	[病 理]	53
心筋保護法	[心 外]	163	早期食道癌	[内 視]	195
心筋梗塞	[健 医]	253	束状層・網状層の細胞	[解 2]	33
心筋症	[総 診]	114	足根洞症候群	[整 形]	150
心筋細胞肥大	[腎 内]	90	側頭筋	[生 1]	37
心拍変動	[生 2]	39	走査電子顕微鏡	[D N A]	222
	[臨 検 医]	74	組織分類法	[病院病理]	205
心理評価	[歯]	199	創傷治癒	[外 2]	142
身体表現性障害	[精 神]	118	水銀曝露実験	[解 1]	29
身体評価	[歯]	199	睡眠時間	[看護学]	261
心的外傷	[精 神]	120	睡眠時無呼吸症候群	[呼 内]	110
心臓検診	[小 児]	124		[精 神]	119
心臓再生	[心 外]	162		[耳 鼻]	184
指尖容積脈波	[環 保 医]	65	脾嚢胞	[内 視]	196
失語症	[リ ハ]	191	水痘・帯状疱疹ウイルス	[皮]	128
膝靭帯の関節内付着部	[整 形]	149	脾臓	[消 内]	81
膝関節 MR 像	[整 形]	150			
質問票	[総 診]	113	Semmes-Weinsterin monofilament	[総 診]	113
視運動性眼振	[眼]	178	sentinel node	[外 2]	142
視野	[眼]	178	SIDS	[法 医]	68
消化管腫瘍	[D N A]	218	single cell cloning 法	[解 2]	32
消化管運動促進薬	[外 2]	142	single nucleotide polymorphism	[病 理]	54
消化器系	[解 1]	29	sm 浸潤度	[病 理]	53
小核試験	[環 保 医]	64	sm 浸潤度	[熱 医]	71
植物エストロジェン	[環 保 医]	64	spina bifida	[神 研]	228
食道	[病 理]	53	spinocerebellar ataxia 7	[神 研]	228
食道癌	[外 2]	142	sploch-delayed mouse	[神 研]	228
	[内 視]	195	SPring-8	[生 1]	37
食道静脈瘤	[内 視]	196	stage 分類	[耳 鼻]	184
食道静脈瘤結紮術	[内 視]	196	staurosporine	[熱 医]	71

Strongyloides [熱 医] 71
 stylostatin 1 [医 国 領] 259
 Suture canalization [眼] 179

T

テネイシンノックアウト・ヌードマウス
 テネイシンの欠損 [解 2] 32
 テルグライド治療 [脳 外 科] 155
 テロメア [D N A] 218
 テロメア長 [解 2] 32
 [耳 鼻] 183
 テロメラゼ [リ 内] 94
 テロメラゼ活性 [解 2] 31
 テロメレース [D N A] 219
 てんかん [臨 検 医] 75
 てんかん性精神病 [精 神] 119
 てんかん発作 [精 神] 120
 トランスジェニック・マウス [薬 2] 51
 トリウム [R I] 244
 トリプシン [生 2] 38
 トリプトファン代謝酵素 [産 婦] 168
 トレーニング [生 2] 39
 トレッドミル [生 2] 39
 トロンボキサン A2 [呼 内] 110
 多発性骨髄腫 [血 内] 104
 体液分布 [宇 宙] 247
 体外衝撃波治療 [泌] 174
 退院指導計画 [看 護 学] 263
 胎児奇形 [放] 133
 対人恐怖症 [精 神] 119
 体重 [看 護 学] 261
 体内分解性尿道ステント [泌] 174
 耐性インフルエンザ菌 [臨 検 医] 75
 耐性化 [泌] 173
 体脂肪 [宇 宙] 247
 多軸評価 [歯] 199
 多目的酸素電極装置 [産 婦] 168
 担癌ヌードマウス [解 2] 32
 単一運動単位 [体 力] 245
 短時間作用型麻酔薬 [精 神] 119
 胆汁性肝硬変 [病 理] 53
 胆管結紮 [消 内] 81
 鍛練 [看 護 学] 264
 短指(趾)症 [形 成] 159
 短頭 [解 1] 28
 多列検出器型 CT [放] 133
 [外 1] 137
 多真偽形式 [薬 2] 51
 多肢選択問題 (MCQ) [薬 2] 51
 多施設共同研究 [血 内] 104
 多指症 [形 成] 159
 多剤併用化学療法 [血 内] 105
 多剤耐性 [血 内] 104
 多剤耐性 (MDR) [生 化 1] 41

低分化型腺癌 [病 理] 53
 [内 視] 195
 低張 [生 1] 36
 定位的放射線治療 [放] 134
 低酸素 [麻 酔] 188
 低侵襲手術 [青 外] 146
 適性療法 [熱 医] 71
 転写因子 [呼 内] 109
 転写因子 E2F [D N A] 218
 鉄欠乏性貧血 [小 児] 124
 頭幅 [解 1] 28
 頭蓋骨 [解 1] 28
 凍結保存皮膚移植 [形 成] 158
 凍結療法 [放] 133
 特異中和モノクローナル抗体 [微 1] 58
 特異度 [総 診] 113
 特殊円柱上皮 [内 視] 195
 糖尿病 [臨 検 医] 74
 [総 診] 114
 [リ ハ] 191
 [D N A] 211
 [総 診] 113
 [小 児] 124
 [薬 1] 46
 橈尺側列形成不全 [形 成] 159
 疼痛評価 [歯] 199

Tc-99m DTPA エロソルクリアランス [放] 133
 [生 化 1] 42
 TGF- β 1 [総 診] 114
 Th1/Th2 バランス [D N A] 220
 Th2 サイトカイン [泌] 173
 thanatophoric dysplasia [血 内] 105
 thrombomodulin [M E] 237
 TIBI [熱 医] 71
 T_{MAX} [微 2] 62
 TNF- α [D N A] 218
 TNF β [消 内] 81
 Triton X-100 [微 2] 62
 Trk-A [生 化 2] 44
 True FISP 法 [放] 133
 TUNEL [神 研] 227
 TUNEL 染色法 [医 国 領] 260
 TVT 手術 [泌] 173
 two color flowcytometry [臨 検 医] 75
 TX 拮抗薬 [呼 内] 110
 type IV collagen [外 1] 138
 tyrosine hydroxylase [神 研] 227
 T 細胞 [熱 医] 71
 T 細胞エピトープ [D N A] 220

U

ウイルスベクター [耳 鼻] 184
 ウロキナーゼ動注 [脳 外 科] 154

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第20号 (平成12年4月～平成13年3月)
(2000年4月～2001年3月)

〔非売品〕

平成14年3月1日 発行

発行人 栗原 敏

編集責任者 町田 勝彦

印刷所 笹氣出版印刷齋

仙台市若林区六丁の目西町8番45号
電話(022) 288-5555 (代表)

発行 東京慈恵会医科大学

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

電話 (03) 3433-1111 (代表)

