

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報



2002

東京慈恵会医科大学

教育・研究年報

第 22 号

平成 14 年 4 月～平成 15 年 3 月

(2002 年 4 月～2003 年 3 月)

2 0 0 2

ま え が き

学長 栗原 敏

東京慈恵会医科大学教育・研究年報，2002年版（平成14年度版）を発行します。この年報が最初に発行されてから丁度22年経過しました。この間，大学を取り巻く社会情勢は大きく変化し，大学には一層情報公開が求められています。また，質の高い大学をめざして，自己点検・評価や，第三者による評価が積極的に行われつつあります。この教育・研究年報は，本学の教育・研究の現状を知り，教育と研究を改善し向上をはかるための資料として発行されてきました。この教育・研究年報に掲載されている業績はデータベース化され，個人の研究業績として蓄積され，将来的に評価にも使われることになると思います。

一昨年，本学は大学基準協会の相互評価を受けました。学部教育や教育施設などは高い評価を得ましたが，大学院を中心とする研究の活性化を図るようにとの指摘を受けました。また，看護学科は研究を活性化して特色をもたせるようにとの講評がありました。それを受けて研究の活性化を図っています。しかし，診療と研究の両立は医科大学にとって今後の大きな課題です。

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

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

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

凡 例

- 各講座・研究室にお願ひした研究の年間報告については、残念ながら、その頁数を制限せざるを得なかつた。研究概要については、3,200字以内、研究業績については、I 原著論文30編以内、II 総説10編以内、III 学会発表20編以内、IV 著書5冊以内、V その他5編以内とした。
- 教室スタッフの氏名と専攻研究領域の欄は専任講師以上とした。従つて、教授、助教授も専任者のみとした。
- 年号は、できるだけ西暦年をもちいることにした。
とりあえず、「講座、研究部および研究室の主要研究業績」の項から平成14年、平成15年、平成14年度を、それぞれ2002あるいは'02年、'03年、'02年度とした。
- 雑誌名の略記、文中の外国語単語の大文字、小文字、等については一定にすることができなかつた。
- 索引の項で、各講座、各研究室の略名を下記の通りとした。

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

目 次

まえがき	学長 栗原 敏	
凡 例		
学事報告		1
医学科	教学委員長 川村 将弘	1
看護学科	教学委員長 芳賀 佐和子	4
カリキュラムの変遷と現状		5
医学科西新橋校	教学委員長 川村 将弘	5
国領校	副教学委員長 村上 義和	9
平成14年度カリキュラムの概要		11
看護学科	教学委員長 芳賀 佐和子	19
大学院	大学院委員長 栗原 敏	21
医学情報センター	センター長 清水 英佑	26
図書館		
国領分館		
標本館		
史料室		
写真室		
生涯学習センター	センター長 森山 寛	31
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	32
Jikeikai Medical Journal (JMJ)	編集委員長 大野 典也	33
講座, 研究部および研究室の主要研究業績		34
〈医 学 科〉		
講座(特設診療科を含む)		
基礎医学		34
解剖学第1	教授 河合 良訓	34
解剖学第2	教授 石川 博	37
生理学第1	教授 馬詰 良樹	41
生理学第2	教授 栗原 敏	43
生化学第1	教授 大川 清	46
生化学第2	教授 大川 清	49
薬理学第1	教授 川村 将弘	51
薬理学第2	教授 川村 将弘	56
病理学	教授 羽野 寛	58
微生物学第1	教授 大野 典也	64
微生物学第2	教授 益田 昭吾	68
環境保健医学	教授 清水 英佑	70
法医学	教授 高津 光洋	75
熱帯医学	教授 渡辺 直熙	77
臨床検査医学	教授 町田 勝彦	81
臨床医学		86
内科学(消化器・肝臓)	教授 戸田 剛太郎	86
内科学(神経)	教授 井上 聖啓	92
内科学(腎臓・高血圧)	教授 細谷 龍男	95
内科学(リウマチ・膠原病)	教授 山田 昭夫	101
内科学(循環器)	教授 望月 正武	103
内科学(糖尿病・代謝・内分泌)	教授 田嶋 尚子	112
内科学(血液・腫瘍)	教授 小林 正之	116
内科学(呼吸器)	助教授 田井 久量	121
総合診療部	助教授 法橋 建	124

精神医学	教授	牛島	定信	130
小児科学	教授	衛藤	義勝	134
皮膚科学	教授	新村	眞人	139
放射線医学	教授	福田	国彦	144
外科学	教授	山崎	洋次	148
整形外科	教授	藤井	克之	154
脳神経外科学	教授	阿部	俊昭	158
形成外科学	教授	栗原	邦弘	164
心臓外科学	教授	橋本	和弘	169
産婦人科学	教授	田中	忠夫	174
泌尿器科学	教授	大石	幸彦	179
眼科学	教授	北原	健二	183
耳鼻咽喉科学	教授	森山	寛	189
麻酔科学	教授	天木	嘉清	194
リハビリテーション医学	教授	宮野	佐年	198
内視鏡科	教授	田尻	久雄	203
歯科	教授	田辺	晴康	208
輸血部	教授	星	順隆	212
病院病理部	教授	河上	牧夫	215
救急部	教授	小川	武希	219
総合医科学研究センター				222
DNA 医学研究所	所長	大野	典也	222
遺伝子治療研究部門	教授	衛藤	義勝	222
悪性腫瘍治療研究部門	教授	大野	典也	226
分子遺伝学研究部門	助教授	山田	尚	229
分子免疫学研究部門	助教授	斎藤	三郎	231
分子細胞生物学研究部門	教授	大野	典也	232
神経科学研究部・神経病理学	教授	田中	順一	235
神経科学研究部・神経生理学	助教授	加藤	總夫	238
高次元医用画像工学研究所	教授	鈴木	直樹	242
DDS 研究所	教授	水島	裕	246
臨床医学研究所	教授	高橋	弘	249
医用エンジニアリング研究室	教授	古幡	博	253
薬物治療学研究室	教授	景山	茂	256
臨床研究開発室	教授	栗原	敏	258
実験動物研究施設	施設長	大川	清	260
アイソトープ実験研究施設	施設長	福田	国彦	263
研究室				265
体力医学研究室	教授	宮野	佐年	265
宇宙航空医学研究室	教授	栗原	敏	267
医学教育研究室	教授	川村	将弘	269
スポーツ医学研究室	教授	宮野	佐年	272
健康医学センター	センター長	和田	高士	274
医学科国領校				277
〈看護学科〉				283
倫理委員会の年間報告	倫理委員長	高津	光洋	291
学外共同研究				292
あとがき	編集委員長	町田	勝彦	293
索引				295

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鍵屋町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なわれた。医学部の進学課程と専門課程が廃止されたこと、卒業時に与えられていた学士の称号が、学士の学位として位置づけられたことなどが大きな改正点である。

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

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

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

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

2. 歴代校長ならびに学長

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. 卒業者

本年度卒業試験に合格し、卒業証書・学位記を授与された者は、加藤直樹以下105人、うち男子90人、女子15人である。明治14年、本学創立以来の卒業生総数は12,039人となった。

4. 教職員ならびに学生数

平成15年2月1日現在、医学科の教員・研究者数は2,099人で、その内訳は次の通りである。

名誉教授	30人
教授	79人
客員教授	79人
助教授	159人
講師	411人
助手	1,025人
専攻生	35人
医員	281人

5. 教授・助教授任命

講座担当教授

河合 良訓 解剖学第1

平成14年6月1日付

橋本 和弘 心臓外科学

平成14年9月1日付

教授		所 敏治 小児科学	平成 15 年 2 月 1 日付
鈴木 直樹	高次元医用画像工学研究所		
	平成 14 年 4 月 1 日付	助教授 (但し派遣中)	
多田 紀夫	内科学	永井 素大 整形外科	平成 14 年 4 月 1 日付
	平成 14 年 5 月 1 日付		
景山 茂	薬物治療学研究室	田中 孝昭 整形外科	平成 14 年 6 月 1 日付
	平成 14 年 6 月 1 日付		
杉崎 正志	歯科	小山 直四 麻酔科学	平成 14 年 7 月 1 日付
	平成 14 年 7 月 1 日付		
藤瀬 清隆	内科学	千葉 博胤 小児科学	平成 14 年 8 月 1 日付
	平成 14 年 10 月 1 日付		
原田 潤太	放射線医学	大塚 正彦 外科学	平成 15 年 2 月 1 日付
	平成 14 年 11 月 1 日付		
根津 武彦	麻酔科学		
	平成 14 年 12 月 1 日付		
客員教授			
青木 照明	大学直属		
	平成 14 年 4 月 1 日付		
村上 安子	大学直属		
	平成 14 年 4 月 1 日付		
仲嶋 一範	大学直属		
	平成 14 年 4 月 1 日付		
多田 信平	大学直属		
	平成 14 年 4 月 1 日付		
濱口 欣一	病理学		
	平成 14 年 5 月 1 日付		
御子柴克彦	大学直属		
	平成 14 年 6 月 1 日付		
助教授			
伊坪真理子	内科学		
	平成 14 年 4 月 1 日付		
小林 直	内科学		
	平成 14 年 4 月 1 日付		
恩田 威一	産婦人科学		
	平成 14 年 5 月 1 日付		
加藤 孝邦	耳鼻咽喉科学		
	平成 14 年 5 月 1 日付		
池上 雅博	病理学		
	平成 14 年 6 月 1 日付		
佐々木 敬	内科学		
	平成 14 年 6 月 1 日付		
井田 博幸	小児科学		
	平成 14 年 7 月 1 日付		
橋元 親夫	化学研究室		
	平成 15 年 1 月 1 日付		
本田まりこ	皮膚科学		
	平成 15 年 1 月 1 日付		

なお、平成 14 年 3 月 31 日付で定年により退職された山下 廣教授に名誉教授の称号をお贈りした。

6. 慈大賞・同窓会賞

慈大賞は 6 年間の成績最優秀者に授与される賞で、前年度までに 59 人に授与され、本年度は「加藤直樹」に授与された。同窓会賞は成績優秀者に授与される賞で「余郷麻希子」に授与された。

7. 大学院修了者

平成 14 年 3 月～平成 15 年 2 月までの大学院修了者は 10 人で、大学院設置以来現在までの修了者は 733 人である。

8. 学位受領者

平成 14 年 3 月～平成 15 年 2 月までの学位受領者は大学院修了者を含め 55 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 6,002 人である。

9. 解剖体数

平成 14 年 10 月 28 日、第 98 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 180 体、司法解剖と行政解剖を合わせた法医解剖 156 体、学生教育の教材としての系統解剖 42 体、計 378 体である。現在までの本学取扱い解剖体数は 29,381 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 月に都下狛江に第三病院が開設され、昭和 62 年 4 月には

千葉県柏市に柏病院が開設された。

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

2,744 床である。

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

看護学科

教学委員長 芳賀 佐和子

1. 本学科の沿革

明治18年より続く慈恵の看護教育の流れの中、本学医学部医学科とともに看護学科の設置が認可され、医学部看護学科が開設されたのは平成4年4月である。本年度は開設11年目となり、8回目の卒業生を送り出すに至った。

2. 学科長

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

3. 卒業生

卒業に必要な単位を修得し、「卒業証書・学位記」を授与された者は、32人、うち女子31人、男子1人である。

平成4年の看護学科開設以来の卒業生総数は250人である。

4. 教員ならびに学生数

平成15年3月1日現在の教員数は25人で、その

内訳は次の通りである。

教授 7人
助教授 4人
講師 3人
助手 11人

平成15年3月1日現在の看護学科学生数は、全学年で125人である。

5. 教授・助教授任命

平成14年度における教授、助教授の任命は次の通りである。

教授任命

濱中 喜代 小児看護学

平成14年4月1日付

住吉 蝶子 基礎看護学2

平成14年8月1日付

6. 賞状の授与

慈大賞は成績最優秀学生に毎卒業時に授与される賞で、本年度は「安東歩美」に授与された。また、同窓会賞は「藤 順子」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

医学科教学委員会は国領校選出委員4名および西新橋校選出委員12名、それにオブザーバー2名の計18名で運営された。委員会は毎月2回定例とし年度末の進級判定では臨時の委員会も開催した。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)、村上義和(副教学委員長)、羽野寛(学生部長、学生担当委員長、臨床基礎医学口頭試験委員長)、高橋知義(副学生部長、学生担当副委員長、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)、清水英佑(3学年担当、社会医学I・II総合試験委員長)、馬詰良樹(教育予算委員長)、大川 清(教育施設委員長、2学年後期担当)、牛島定信(学生相談室委員長)、望月正武(試験委員長、臨床医学総合試験II・III委員長、プライマリーケア・産業医実習担当)、田嶋尚子(4学年担当、臨床実習教育委員長、4年次OSCE委員長)、山崎洋次(カリキュラム委員長、選択実習運営委員長)、細谷龍男(5学年担当、学生保健指導委員長、5年次OSCE委員長)、阿部俊昭(6学年担当、カリキュラム自己点検・評価委員長、テュートリアル委員長)、木村直史(オブザーバー)、福島 統(オブザーバー)

2. 平成13年度医学科の進級、卒業者

1年：進級	102人	留年	1人	
2年：〃	101人	〃	15人	
3年：〃	95人	〃	7人	休学 2人
4年：〃	108人	〃	1人	〃 1人
5年：〃	104人	〃	2人	〃 1人
6年：卒業	90人	〃	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2名、以上の結果、平成14年度の学生数は1年-104人、2年-117人、3年-110人、4年-97人、5年-111人、6年-105人、合計644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14年度は1年次が見直され新カリキュラムとなった。次年度以降も順次上位学年のカリキュラムが見直しとなる。カリキュラムのコースは医学総論I-VI、総合教育、総合教育II、外国語I、生命基礎科学、基礎医科学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、選択実習で構成されている。客観的臨床能力試験(OSCE)は4年次OSCE(診断学)および5年次OSCE(臨床実習)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14年6月25日(火)、第2回は平成14年11月27日(水)に開催された。学生会からの主な報告は平成14年度活動報告、会計報告、予算案、第43回京都府立医科大学定期戦成績(7勝11敗)、第45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21回～第24回 Faculty Development

過去20回を重ねてきたTeacher Trainingであるが、一般的に浸透してきたFaculty Developmentの呼称に趣旨を引継いで変更することとなった。平成14年度の開催および修了証を授与された参加者は以下の通りである。

第21回 Faculty Development

日 時 平成14年5月26日(土)

場 所 国領校

テーマ テュートリアル

修了証受領者(30名)

小林孝彰、中村真理子、豊島裕子、一杉正仁、秋月摂子、鈴木英明、山田順子、山田 尚、藤ヶ崎純子、藤瀬清隆、鈴木正彦、横山 徹、東

條克能, 矢野真吾, 清水光行, 望月太一, 三森教雄, 河野修三, 高倉 聡, 山寺 亘, 有田二郎, 富谷義徳, 大森一範, 松浦慎太郎, 大谷卓也, 猪飼哲夫, 宇野吉雅, 長谷川倫男, 西脇嘉一, 岩瀬さつき

第22回 Faculty Development

日 時 平成14年8月8日(木)～8月9日(金)

場 所 東京プリンスホテル

テーマ 試験問題作成

修了証受領者(30名)

奥山 浩, 山根禎一, 望月太一, 小村伸朗, 佐藤修二, 吉澤穰治, 中島尚登, 尾崎雅美, 鈴木康之, 吉川景司, 横山啓太郎, 蔵田英明, 矢部 武, 西村 浩, 黒坂大太郎, 浅井 治, 豊島裕子, 村上成之, 鈴木正彦, 本田まり子, 吉田 正樹, 大谷卓也, 宮脇剛司, 宮田市郎, 関根 広, 猪飼哲夫, 池上雅博, 片山 晃, 河合良訓, 吉田 博

第23回 Faculty Development

日 時 平成14年10月19日(土)

場 所 国領校

テーマ 臨床実習教育技法

修了証受領者(26名)

戸島恭一郎, 井口保之, 武井 豊, 杉本健一, 新谷 稔, 青木 薫, 四方千裕, 岩木久満子, 有田二郎, 五十嵐努, 宮本幸夫, 二村浩史, 楠山 明, 石田祐一, 中里雄一, 増井文昭, 常喜達裕, 松井瑞子, 坂本吉正, 清田 浩, 渡邊 朗, 鴻 信義, 藤原千江子, 猪飼哲夫, 貝瀬 満, 平沼浩一

第24回 Faculty Development

日 時 平成14年12月14日(土)

場 所 西新橋校

テーマ OSCE 評価者トレーニング

修了証受領者(25名)

戸田剛太郎, 鳥居 明, 井上聖啓, 栗田 正, 細谷龍男, 大野岩男, 横山啓太郎, 宇都宮一典, 佐々木敬, 小林正之, 薄井紀子, 島田 貴, 望月正武, 佐々木英樹, 佐藤哲夫, 古田島太, 平本 淳, 山崎洋次, 石橋由朗, 橋本和弘, 藤井克之, 栗原邦弘, 鴻 信義, 藤原千江子

6. 医学教育セミナー

開催テーマをカリキュラムに限定せず本学の医学教育全体を視野に置くこととなり, 本年度からカリキュラム特別検討会を医学教育セミナーに改称する

こととなった。講演者と演題は以下の通りである。

第30回医学教育セミナー

開催日 平成14年5月16日(木)

場 所 西新橋校西講堂

テーマ 「臨床実習開始前の共用試験について」

司 会 望月正武教授(内科学講座(循環器))

柏木秀幸助教授(外科学講座)

「共用試験 OSCE の現状と課題」: 山崎洋次教授(外科学講座)

「共用試験 CBT について」: 福島統教授(医学教育研究室)

第31回医学教育セミナー

開催日 平成14年7月11日(木)

場 所 西新橋校西講堂

テーマ 「平成15年度基礎系カリキュラムについて」

司 会 羽野寛教授(病理学講座)

落合和徳教授(産婦人科学講座)

「平成14年度以降カリキュラムの概要」: 山崎洋次教授(外科学講座)

「医学科1年生教育について」: 木村直史教授(薬理学講座第2)

「平成15年度基礎系カリキュラム原案について」

1) 「原案の骨子および基礎医科学I・IIについて」: 堀 誠治教授(薬理学講座第1)

2) 「臨床基礎医学について」: 羽野 寛教授(病理学講座)

3) 「研究室配属について」: 松藤千弥教授(生化学講座第2)

第32回医学教育セミナー

開催日 平成14年10月18日(金)

場 所 大学1号館講堂

テーマ 「5年次からの臨床実習に向けてー診断学実習と臨床実習入門の意義ー」

司 会 小林正之教授(内科学講座(血液・腫瘍))

法橋 建助教授(内科学講座(総合診療部))

「診断系・検査系・治療系実習について」: 柏木秀幸助教授(外科学講座)

「POMR の実際とその重要性」: 川村哲也助教授(内科学講座(腎臓・高血圧))

「臨床実習入門の意義と実習予定表」: 古谷伸之助手(内科学講座(総合診療部))

7. 病院実習・家庭医実習

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

	4年	5年	6年	合計
病院実習	0	21	50	71
家庭医実習	3	12	0	15
合計	3	33	50	86

8. 医師国家試験

第97回医師国家試験は平成15年3月15日(土)～17日(月)の3日間に渡り実施され、結果が4月24日(木)に発表された。

本学からの受験者数は106人であり、合格者102人、合格率96.2%であった。全国平均合格率は90.3%であり、本学の合格率は全国10位、私立3位であった。新卒者については104人中合格者100人、合格率96.2%(全国平均94.7%)、既卒者については受験者2人が合格、合格率100%(全国平均49.5%)であった。

9. 退任記念講義

平成15年1月31日(金)午後2時30分より中央講堂において開催された。

大野典也教授(微生物学講座第1)

演題: DNA医学と感染症

新村真人教授(皮膚科学講座)

演題: レックリングハウゼン病について

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

次いで田中順一教授(神経病理学研究室)の略歴が紹介された後、栗原敏学長より挨拶があり記念品が贈呈された。また、学生会より記念品および花束贈呈があり、同窓会、父兄会より記念品の贈呈があった。引き続き、退任される3教授を囲んで退任記念パーティーが高木2号館のカフェテリア・リーベで開催され、多くの教職員および同窓、学生が参集し盛大であった。

10. 医学教育研究室

平成11年2月8日に発足以来、学内の医学教育の推進に努めている。特にFD(Faculty Development)、OSCE(客観的臨床能力試験)、各学年の医学総論、チュートリアル教育等で中心的な役割を担っ

ている。平成14年2月1日には木村直史教授(薬理学第2)が分室長として国領校分室が設置され現在に至っている。西新橋校・医学教育研究室の所属教員は以下の通りである。

室長は川村将弘教学委員長、専任教員は福島 統教授、兼任教員は柏木秀幸助教授、川村哲也助教授、伊坪真理子講師、中田哲也講師、尾上尚志講師、畝村泰樹講師、松島雅人講師、柵山年和講師、佐々木英樹講師、古谷伸谷講師、浦島充佳講師、鷹橋浩幸講師(H 14.10.1 新任)、石橋由朗助手。

11. その他の報告事項

1) 新入生オリエンテーション

平成14年4月5日(金)・6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れた。

2) 医学科説明会

平成15年度入学試験のための医学科説明会は平成14年8月10日(土)午後1時30分から中央講堂で開催された。受験生、父兄、進学指導担当教員等約690名の参加者を集め、例年以上の盛況となった。

3) 学祖の墓参ならびに学長、教学委員と学生の懇親会

学長および専務理事、教学委員、学生代表が平成14年10月12日(土)に学祖高木兼寛先生の墓参を行った。また墓参後、如水会館で懇親会を開催した。

4) 学生生活アドバイザー

発足後3年目となる本年度から当制度が2年生まで拡大され1年生は国領校教員および第三病院勤務教員が担当し、2年生は西新橋校基礎講座教員が中心で受持つこととなった。平成14年度2年生を担当した教員は35名である。

5) 第7回基本的臨床技能の教育法ワークショップ

平成14年10月12日(土)～14日(月)に日本赤十字武蔵野短期大学(武蔵野市)で開催され、松島雅人講師(総合診療部、医学教育研究室)が参加した。

6) ハワイ大学チュートリアル教育ワークショップ

平成15年1月27日～30日にハワイ大学において開催され、柵山年和講師(外科学、医学教育研究室)および鷹橋浩幸講師(病理学、医学教育研究室)が参加した。

7) 共用試験システム

「臨床実習開始前の学生評価のための共用試験システム」は第2回のトライアルとなった。共用試験OSCEトライアルは昨年に引続き4年次OSCE（診断学）に含めて平成15年1月11日（土）に実施された。OSCEトライアルは他大学と評価者の相互乗入れの形態で実施されているが、本学は東邦大学、昭和大学との組み合わせとなった。また、前年、共用試験システムCBTトライアル（4年次）はコンピュータ設備の充足した国領校で実施したが、本年は平成15年1月30日（木）に西新橋校で実施することができ、受験者数97名、欠席者なしであった。

8) 4大学学生教育交流会

当会にオブザーバーとして参加していた東京医科大学が第9回の開催から正式メンバーとして参加することとなり、本学と昭和大学、東邦大学の教学関係者により始まった交流会が東京医科大学が加えて4大学学生教育交流会となった。現在年2回の頻度で開催が続けられている。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、共用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。平成15年3月17日（月）に4大学学外選択制臨床実習相互交流協定書が調印された。

第8回 平成14年5月29日（水）昭和大学当番

第9回 平成14年11月18日（月）慈恵医大当番

医 学 科 国 領 校

副教学委員長 村 上 義 和

1. 教 学

今年度より新カリキュラムが開始となり、国領校での教育は1年間となる。ただし、2年生は従来通り2年次前期までの1年半であった。新カリキュラムの1年次はコース総合教育・生命基礎科学・外国語I・医学総論I、臨床疫学Iの5コースで構成され、スモールグループ学習を目的とした演習科目が多く導入された。

また、平成12年度より実施された学生生活アドバイザー制度を、本年度から、2年生にも拡大して、主に1年生を国領校・第三病院の教員が担当し、2年生を西新橋校の教員が担当した。

なお、第21回 Faculty development (平成12年度から国領校で実施)が5月25日(土)に国領校で開催(テーマ: テュートリアルのためのチューター養成 参加者30名)された。

2. 入学式およびオリエンテーション

平成14年度入学式は4月4日(木)に挙行され、103名の新生を迎え、1年生104名・2年生117名、合計221名が国領校に在籍した。1年生オリエンテーションを4月5日(金)、6日(土)の両日に、2年生オリエンテーションを4月8日(月)に実施した。

3. 教学関係委員会

教学委員会; 村上義和(副委員長)・高橋知義(副学生部長・1年担当)・佐藤尚孝(1・2学年試験実施委員長)・寺坂 治(2年前期担当)・木村直史(オブザーバー)、カリキュラム委員会: 寺坂 治(副委員長)・谷口 清・小原 平・木村直史、学生相談室委員会: 高橋知義・寺坂 治、教育施設委員会: 寺坂 治、試験委員会: 佐藤尚孝・木村直史、第1・2学年試験実施委員会: 佐藤尚孝(委員長)・村上義和・高橋知義・寺坂 治、基礎医科学II総合試験委員会: 木村直史、基礎医科学II口頭試験委員会: 木村直史、症候学演習運営委員会: 木村直史、在宅ケア実習運営委員会: 木村直史、試験・学事システム改善委員会: 木村直史(委員長)、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・福田 安、医学情報センター図書館国領分館運営委員会: 村上義和(委員長)・佐藤幸一・鈴木皖之・平塚理恵

4. 教員の異動

教授委嘱: 平成14年4月1日付

高橋 知義 教授(定員外)

寺坂 治 教授(定員外)

助教授委嘱: 平成15年1月1日付

橋元 親夫 講師

新任: 萩原伸次郎(西欧史)、深貝保則(経済学)、大田信良(欧米文学)、高橋五江(社会福祉学)、跡部 智(英語)、東方和子(英語)、清水純子(英語)、田中真希子(英語)、M. J. ワーマン(英語)、S.D. プロパー(英語)、A.R. ルイス(英語)、友谷知巳(仏語)、山田哲子(ラテン語)以上講師(非常勤)(平成14年4月1日付)

和田数幸(物理)、梶 裕志(物理)、塚元 葉子(生物)、内村一幸(生物)、石川 麗(化学)、伊藤賢一(化学)以上助手(非常勤)(平成14年4月1日付)

退任: 佐藤尚孝(英語)教授(平成15年3月31日付)

伊藤一美(哲学)、磯崎三喜年(心理学)、深貝保則(経済学)、刑部 久(日本文学)、田端博邦(現代社会論)、柿崎有美(独語)、友谷知巳(独語)、清水純子(英語)、A.R. ルイス(英語)、M.J. ワーマン(英語)、田中真希子(英語)、山田哲子(ラテン語)以上講師(非常勤)(平成15年3月31日付)
梶 裕志(物理)、伊藤賢一(化学)以上助手(非常勤)(平成15年3月31日付)

5. その他

組織の変更があり次の通り3教室10研究室となった。

外国語教室(英語、独語各研究室)

人間科学教室(法学、心理学、数学、日本語教育)

各研究室)

自然科学教室 (生物, 化学, 物理各研究室)

医学教育研究室 (国領分室)

本年度の教授会議出席教授は, 村上義和 (人間科学教室), 佐藤尚孝 (外国語教室), 高橋知義 (自

然科学教室) である。

結核予防対策としてツベルクリン反応検を実施した(対象1年104名)。なお, 国領キャンパスで, 父兄会春季総会(6月1日), 慈恵祭(11月2日~3日)が開催された。

平成 14 年度カリキュラムの概要

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

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

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

4. コースの教育の点検・評価：ECE、病院見学実習、救急蘇生実習、上級生との交流プログラムについては、医学科教学・カリキュラムニュース No. 81 (2002年7月)、福祉体験実習は同 No. 79 (2003年2月)、在宅ケア実習は同 No. 78 (2003年1月)、病院

業務実習は同 No. 77 (2002年11月)、プライマリーケア・産業医実習は同 No. 80 (2003年3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。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ったが、平成14年度以降カリキュラムでは医学英語はコース外国語に組み入れられ、平成15年度2年次から教育内容の変更と少人数化が実施されることとなっている。平成14年度カリキュラムでは、1年次の医学総論I演習が大

幅に改訂され、医の倫理を中心に少人数教育が開始された。入門チュートリアルを試みる計画があったが、担当教員の不足により本年度は実施できなかった。平成14年度1年次からのカリキュラム改訂を期に、従来から問題のあった1年次から4年次への段階的コミュニケーション教育、問題解決能力学習、医療倫理教育を計画していく必要がある。

1. コース名：総合教育Ⅰ・Ⅱ

2. コース責任者：村上義和

3. コースの教育活動の概要：コース総合教育の一般的意義は、専門知識・理論およびその応用・技術に対する社会的意味の認知と人間の価値に基づく判断・評価を可能とする実質合理性の涵養にある。総合教育Ⅰは「数学」、「日本語教育」、「人文科学」、「社会科学」の4ユニットによって、総合教育Ⅱは「語学」、「人文・社会科学」の2ユニットによって構成されている。

開講ユニットとその概要：

総合教育Ⅰ 「数学」2単位必修：線形代数、微分積分

「日本語教育」2単位必修

「人文科学」2単位選択必修：哲学、倫理学、日本史、西欧史、日本文学、欧米文学、心理学1、心理学2

「社会科学」2単位選択必修：政治学、法学、経済学、社会学、社会保障学、社会福祉学

総合教育Ⅱ 「語学」：英語(3単位必修)、英語・独語・仏語・羅語(1単位選択必修)
「人文・社会科学」2単位以上

選択必修：日本語学、西欧文学、現代法論、現代社会論、教育学、神経行動学

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

1. コース名：外国語Ⅰ

2. コース責任者：小原 平

3. コースの教育活動の概要：コース外国語Ⅰの一般的意義は、将来の医学研究の道具として役立つ語学力と、より深い異文化理解への態度の育成にある。外国語Ⅰは、「一般英語Ⅰ」と「初修外国語」の2つのユニットによって構成されていて、それぞれ4単位の必修科目である。一般英語Ⅰは少人数クラス、さらに後期からは前期の成績とTOEFLの模擬試験の成績に基づいて能力別クラス編成となる演習科目で、日本人講師とネイティブスピーカーの講師が交互に授業を行う。看護学科の1年生との共修科目であり、英語の4技能を総合的に伸ばし、積極的なコミュニケーションへの意欲を高めることを目指す。初修外国語はドイツ語、あるいはフランス語の選択制をとる演習科目で、その基礎的な運用能力を身に付け、その外国語の学習を通して新たな世界観の認識が確立できるようになることを目指す。語学という性質上、ともに形成評価が授業の中で随時行われ、それらの結果を総合評価にも反映させられるようにしている。

4. コースの教育活動の点検・評価：2002年度より10クラス編成の少人数クラス、後期からは能力別クラス分けという新しい構成でスタートした英語Ⅰは、専任教員よりも非常勤講師の方が、数が多いという現状を踏まえて、まず均等で客観的な絶対評価ができるようになることを目指して、どの教員にとっても分かりやすい学生の成績評価シートの作成を行った。これは、評価のための判断基準をいくつか定めて、それに基づいてそれぞれのポイントを出してもらい、その合計点で評価しようというものである。これはおおむね好評で、結果も教員ごとの極端なばらつきは見られなかった。ただし判断基準の中には、若干分かりにくい内容も含まれているので、今後さらに改良が必要である。少人数クラス編成は学生との距離が近くなるということで、特に教員に好評であった。能力別に分けたことに関しては、学生に対するアンケートの結果、肯定的な意見が多かった。ただし日本人講師、ネイティブ講師、TOEFL模試、小テストの合計点という総合評価で分けているために、能力にばらつきのある学生は、苦手な内容を含むクラスでは少々つらい思いをさせられたようである。さらに中間のクラスに配属された学生からは、能力別の恩恵をあまり感じなかったという意見も出ている。専任教員は、一番低いレベルのクラスの授業を担当したが、全体的な英語力のレベルアップのためには、これらの学生に力をつけさせることがどうしても必要なので、今後も専任教員は同じレベルのクラスを担当していく必要があると

思われる。

次に初修外国語であるが、年々単位が削減されることによって、従来のような実践的道具的価値の追求が難しくなっていることは認めざるをえない。また英語 I と同じように、非常勤教員の占める割合が多い現状にあって、必ずしもきめ細かい指導に好適な環境とは言いがたい。しかし運用能力に秀でたスタッフの協力のもと、母語たる日本語、わが国における共通外国語とよいう英語とは、根本的に異なる構造をもつ言語を学習することを通じ、学生の言語意識・知的倫理的能力の開発に、多少の寄与を果たしたと考える。

1. コース名：生命基礎科学
2. コース責任者：寺坂 治

3. コースの教育活動概要：本コースは今年度、物理学、化学、生物学の自然科学3分野がそれぞれ基礎医科学 I より分離し、再統合により新設されたものであり、1学年を対象としている。その一般的位置づけは、生命を理解する上での自然科学的基盤となる学問分野であり、医学における準備教育である。

自然科学入門（物理系、化学系、生物系のうちの1単位）、生命の物理学（2単位）、生体分子の化学（2単位）、細胞の生物学（2単位）、生命基礎科学実習（物理系、化学系、生物系の6単位）の5ユニット、13単位から成り立っている。自然科学入門は大学入試における非受験科目に対する補講的役割を果たす。生命の物理学、生体分子の化学、細胞の生物学では独自の専門的基礎知識を学び、基礎医学との連携をはかる。また、本コースでは実習を重視しており、従来に比べて、時間の大幅増が特徴である。

4. コースの教育活動の点検・評価：本コースは自然科学教室3研究室の全教員および数名の他講座教員が担当している。毎月1回、全教員による連絡会議を開催し、意思の疎通、問題点の抽出・解決に努力している。

自然科学入門は、それ自身の単位修得が最終目的ではなく、大学本来の授業である他ユニット理解のため、有効に活用されねばならない。したがって、他ユニットとの強い連携をめざし授業を構築してきたが、目的達成のためにはさらなる工夫、努力が必要である。また、生命基礎科学実習では化学系と生物系の間で連携実習を行っている。コースの意義より、今後、連携実習をより拡大していくことが望ましい。

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、1年生：2年生：ユニット名：医学統計学 I 演習、3年生：ユニット名：医学統計学 II 演習、4年生：ユニット名：EBM であり、3学年に連続して実施されている。

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

3年生の後半には、高度に進歩した情報社会にあって、医療情報学を理解し、医学におけるインターネットの位置づけと有用性を理解することを目標に演習を行った。1年生は90×26回、90×13回、2年生は90×15回、3年生は90分×30回である。

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

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

1. コース名：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)のユニットが行われ、後期にこれらの統括評価がなされた。基礎医科学 I-2 では、自然と生命の理(2

単位)、分子から生命へ(3単位)、細胞から個体へ(2単位)、基礎医科学I実習(2年次)(1単位)のユニットが行われ、前期にこれらの統括評価がなされた。2000年度に基礎医科学I-1の単位の一部がI-2に移ったため本年度はI-2の単位が増加した。

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

1. コース名: 基礎医科学II

2. コース責任者: 川村将弘

3. コースの教育活動概要: コース基礎医科学IIは2年生を対象として、西新橋校において、平成14年9月31日から平成15年1月31日の間に行われた。本コースは以下のユニットから構成されている(括弧内はユニット責任者)。カリキュラムオリエンテーション(川村将弘)、生体と薬物(川村将弘)、自律神経系(堀 誠治)、血液・造血系(小林正之)、呼吸器系(木村直史)、消化・吸収系(橋本尚詞)、生殖器系(川村将弘)、感覚器系(馬詰良樹)、泌尿器系(堀 誠治)、神経系(木村直史)、循環器系(田中悦子)、形態系実習(河合良訓、サブユニット責任者; 河合良訓、石川 博、國府田稔)、機能系実習(松藤千弥、サブユニット責任者; 松藤千弥、馬詰良樹、田中悦子、川村将弘)。

このコースでは基礎医学分野の中の解剖学、生理学、薬理学を統合して、臓器あるいは機能別に学習することが教育目標となっている。また、これらの講義と関係がある実習を行い、知識の伝授だけではなく実習を通して、知識がどのようにして得られたかという過程も学んだ。評価は総合試験、実習評価、および口頭試験により行われた。総合試験は形態系実習の認知領域に関係する試験を含む900点満点で採点し、60%以上の得点をもって合格とした。口頭試験は1ステーションに形態系および機能系教員各1名(計2名)を配置し、3ステーションの評価を形態系および機能系の知識を総合的に判定し、300点満点で60%以上の得点をもって合格とした。形態系実習と機能系実習はそれぞれ200点で評価し、各ユニットは40%以上、形態系、機能系実習の合計として60%以上の得点をもって合格とした。

4. コースの教育活動の点検・評価: 昨年同様、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。このシラバスは年毎に改良が加えられ、学生から好評を得ている。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となろう。総合試験問題と解答を公開しているのも、毎年、得点率が上昇している。多肢選択問題を中心とした総合試験の評価が現状でよいか検討を行っている。昨年度同様複合的な長文問題を出題したが、問題解決能力を判定する上で有用であると思われるので今後も継続的に出題する予定である。

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。この構成は例年と同様であり、変化はない。

このコースは一般目標に掲げられているように、個体に生起する疾病の基本的な構造を理解することを目的としている。カリキュラムの構造上は大まかに言えばヒトの正常構造・機能を対象とする基礎医学と臨床医学との間に位置するコースであり、疾病あるいは疾病をもった個体を理解するために、人体の正常構造・機能を学んだ学生に対して、疾病に関わる幅広い基礎的な教育が行われた。具体的には疾病の原因、発生機序、疾病による機能・形態変化、病態など疾病に直接関わる部分のみならず、疾病の個体への影響、ヒトの行動の心理的基礎、医療の社会的側面などが、講義、実習を通して行われた。座講、実習の内容構成は例年どおりであった。講義に関しては昨年度からシラバスを作成し、学生に学習の便宜を計っているが、本年も各講義者の協力により更に充実させた。実習に関しては、講座のスタッフを動員し、実証を重視する教育が行われ、学生の学習意欲を高める効果も得られた。症候学演習も、多くの教員の協力のもとに実施された。評価は、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、口頭試験は前期、後期に分割し、それを総合して最終の評価を行った。口頭試験は本年度より

合否判定となった。実習の評価はユニット毎に行われた。

4. コースの教育活動の点検・評価：本コースの目的とする所は概ね達成されたと考えられる。学生の座講への出席も徐々ではあるが回復の兆しが見られ、講義の重要性が認識され始めていると思われる。今後この傾向の続くことが期待される。この裏には教員の努力にある事を認める必要がある。総合試験、口頭試験ともに回を重ねてきているが、さらに学生を正しく評価するために、色々な角度から検討する時期にきていると思われる。

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 <16>, (2) 環境衛生 <15>, (3) 地域保健 <4>, (4) 保健統計 <4>, (5) 法医学 <15>, (6) 国際保健 <4>, (7) 環境保健医学演習 <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らない項目について扱っている。環境保健医学演習では, 実験室内実習と学外見学実習を行い, レポートと感想文で評価を行っている。法医学演習では小グループ教育を中心とした血液型判定実習, 法医中毒学および法医病理学を行った。社会医学 I は極めて多岐にわたり広い範囲を有機的に各自結びつけて考える力を養って欲しい。

4. コースの教育活動の点検・評価：各ユニット毎に形式的に出席をとり, 講義内容はプリントを配布した。出席は初めの頃はよかったが徐々に減少した。評価は学年末に行う 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 <8>, (2) 食品衛生 <3>, (3) 社会福祉・社会

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

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

1. コース名：研究室配属

2. コース兼任者：益田昭吾

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

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

4. コースの教育活動の点検・評価：

評価：学生の評価はユニット責任者が統括して, 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たのものによった。その評価基準は 1. 出席状況, 2. 研究態度, 3. 研究過程での討論, 議論への参加状況, 4. 研究成果 (レポート), である。以上の評価基準あるいは方法を指導者と学生にも明示して, コース研究室配属

を実施した。

点検：平成14年度は医学科3年生研究室配属のために多くの施設、講座と多くの研究員の参加協力を得た。平成14年度医学科3年生「研究室配属成果報告書」を次年度受講学生の参考資料とするため4月までに作製して、広く学内各位並びに学生に閲覧可能にした。報告書は学術論文形式を踏襲し、表題、目的、方法、結果、考察の順に記載されそれぞれかなり質の高いものも報告されている。発表は成医会、その他の研究会などで、学生が演者あるいは連名で発表された。今後研究室配属はカリキュラムの性格上学生、教員の双方にとって参加型のものであるとの認識から、常にコース責任者は新鮮で魅力的かつ斬新なコース運営の工夫を行う努力が必要である。その為にコース責任者は惰性での運営を極力避ける意味でも毎年独自の発想で努力しなければならない。この見地から本年度も生化学2松藤教授と臨床医学研究所高橋教授に医学研究に関する講義をお願いした。この講義聴講により学生は医学研究に対する心構えを準備することが出来たと考えられる。

1. コース名：臨床医学Ⅰ

2. コース責任者：望月正武

3. コースの教育活動概要：本コースの対象は医学科4年生であり、一般目標は“医師として必要となる臨床医学知識の総論と各論を身につけ、臨床医学における臨床技能の基礎を身につける”ことである。講義は、臓器・機能別に編成した「外科学入門」、「循環器」、「呼吸器」、「消化器」、「肝・胆・膵」、「腎・泌尿器」、「生殖・産婦人科」、「免疫・膠原病」、「血液・造血器」、「内分泌・代謝・栄養」、「感染・寄生虫」、「中毒」、「神経」、「皮膚」、「眼科」、「耳鼻咽喉・口腔」、「運動器」、「精神医学」、「小児医学」、「放射線医学」、「麻酔蘇生医学」、「リハビリテーション医学」の22ユニットで行われた。実習・演習は、昨年度までの「診断学実習」、「外科学入門実習」、「画像診断実習」、「救急蘇生実習」、「運動器・リハビリテーション・スポーツ医学実習」、「臨床検査実習」、「内視鏡実習」、「輸血実習」が「診断系実習・検査系実習・治療系実習」の3ユニットにまとめられ、5年生の臨床実習の準備教育として新たに「臨床実習入門」ユニットが加わった。また、昨年度までと同様に「病理学各論実習」、「臨床医学演習（チュートリアル）」が行われた。本コースの総括的評価は臨床医学総合試験Ⅰ、客観的臨床能力試験（OSCE）、および各実習・演習の評価にて行われた。

4. コースの教育活動の点検・評価：臓器・機能別

ユニットによる講義および臨床医学総合試験も7年目となった。依然として学生の講義への出席率が低いことが問題点として挙げられるが、学生のモチベーションの向上や講義内容の充実などが望まれる。一方、実習および臨床医学演習（チュートリアル）は学生に大変好評である。チュートリアル導入4年目であり、Faculty Developmentのチューター養成などにより慈恵医大のチュートリアル教育が確立されてきた。客観的臨床能力試験（OSCE）では、全国共用試験OSCEに向けて、「外科手技」、「救急」ステーションを新たに加え、昭和大学、東邦大学と評価者の相互乗り入れを行った。

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

1. コース名：臨床医学Ⅱ

2. コース責任者：細谷龍男

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

実際には、学生を2～3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2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7月27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。

先ず、実習の評価についてであるが、基準は平成

13年度から変更され、① 総合試験Ⅱの成績が60点以上、② 5年時OSCEの合格、③ 各ユニットでの80%以上の出席、④ ユニット全体での評価が60%以上、⑤ 全てユニットでの評価で40%以上を保つことが進級には必須であることが、確認された。学生からは、実習の評価をフィードバックして欲しいとの要望があった。また、総合試験Ⅱの問題数が少ないために成績のバラツキが大きくなり、合格点を確保するための学習の負担が大きくなるとの訴えがあった。これに対しては、問題数が少なくても広い範囲を学習して欲しいことと、OSCE導入のためのカリキュラム日程上、現行の試験内容になっていることが説明された。

実習の内容については、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とが提起された。現行の内科実習12週間では8診療科を全てローテーションをすることは不可能である。8診療科全科ローテーションをするためには各診療科での実習期間を短縮するか選択実習期間を短縮するという2つの対応が考えられるが、各診療科での実習期間がこれ以上短縮されることは適切とは思わない。本コースでは主治医と学生が接することも大きな特長と考えているからである。参加型実習の導入を進めるためには、主治医と学生が緊密な関係を築く必要があるため1つの診療科の実習期間は現行でも不足している印象がある。選択実習期間を短縮する希望も多くはなかった。

また、指導医からは学生からの能動的な働きかけも必要で、それにより良いコミュニケーションが確立できるとの意見が出た。自己チェックリストを利用して、学生各人が到達状況を自己診断し、指導医に指導を仰ぐことにより、実習の質の向上が期待できるのではないと思われる。また、本コース実習期間中に形成評価を行うことも必要かもしれない。たとえば、POMRによるカルテ記載は各科の教育目標の1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。OSCEでの評価項目である心電図の施行は、病棟の実習では行われなことが多い。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。このことは、今後解決すべき問題であろう。

1. コース名：臨床医学Ⅲ
2. コース責任者：山崎洋次
3. コースの教育活動概要：本コースは、6年生選択実習後の8月末から11月初めにかけて行われる臨床医学についての講義、実習・演習から成って

いる。実習・演習としては、病理示説と症例演習(Case Study)があり、講義としては臨床各科から最終学年学生が履修するのに相応しい重要項目(薬物治療学を含む)を取り上げている。つまり6年間の最後のまとめとして開講している。症例演習(Case Study)は内科、外科、小児科などの各科目の枠を越え、それぞれの各論を統合する講義形態がとられ、問題解決能力の醸成が図られている。なお、全人的医療観点から救急医学もまとめて講義を行っている。

4. コースの教育活動の点検・評価：4年生における臨床系統講義を通し、臓器・機能別の知識を得て、5年生、6年生前期で臨床実習を行った段階で、全人的医療としての救急医学を受講することは意味があると考えられる。病理示説、症例演習(Case Study)では、症例をもとに問題解決型の学習を目指しているが、学生は医師国家試験、卒業試験が目前に迫っているためか、症例を基盤にした問題解決型学習の意義が十分には理解されていないと思われる。同様のことは、講義系でも問題にされている。6年生の段階では、学生一人ひとりの能力や要求に大きな相違があり、講堂における一斉授業の利点が活かされていない可能性がある。担当教員に対しても講義の目的が周知徹底されていない。結果として講義とくに臨床総合講義への出席率は芳しくなく、次年度は基本的に臨床総合講義を自主学習時間(講義担当者は一定時間一定場所に待機して、当該講義内容の質問を随時受ける)として、講義者がとくに望む場合のみ講義を実施することとした。

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

いる。このような申請，審査，許可等の実務は「選択実習委員会」が担当しており，特に海外での実習については安全面を中心に教育，指導を行っている。

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

4. コースの教育活動の点検・評価：学生は自ら選択した病院や科において実習を行うため総じて好

評である。しかし一方実習科に受け入れ人数制限があり，必ずしも希望の科を選択できないこともある。実習科によって指導医の対応が異なるなどの指摘もあった。本年度の国内他施設における実習者は51名(26施設)，海外での実習者は9名(北米5名，欧州4名)であった。学外施設での実習希望者は増加しているが，その一方施設数はむしろ減少している。すなわち同級生同士が固まって他施設で実習を行う傾向があり，かならずしも望ましいとはいえない。国内他施設は大学附属病院，国公立病院，各種法人病院と多岐に渡るものの，診療科別にみると救命救急を希望する者が多く(51名中21名が選択した)，本学附属病院における救命救急教育の充実が求められるものと考え。海外での選択実習は国際性の向上とともに低学年に実施される外国語や医学英語の学習意欲の向上にも益するものと期待している。

看護学科

学科長 栗原 敏
教学委員長 芳賀 佐和子

1. 各種委員会の構成

各種委員会の委員は、新任および留任を含めて次のようである。

教学委員長：芳賀佐和子
教学委員：深谷智恵子
：櫻井美代子
：茅島 江子
：奥山 則子

尚、教学委員会の下部組織として、カリキュラム委員会を発足させた。

学生部長：櫻井美代子
図書委員会：委員長 櫻井美代子
学生保健指導委員会：委員長 奥山 則子
臨地実習委員会：委員長 茅島 江子
実習室運営委員会：委員長 濱中 喜代
本学科においては学年担当として学年担当アドバイザーを置いている。

1 学年担当 櫻井 尚子
2 学年担当 河野 洋子
3 学年担当 藤野 彰子
4 学年担当 出口 禎子

なお、看護学科の課題を検討するために、次の委員会を継続させた。

第5次カリキュラム検討委員会
：委員長 芳賀佐和子
大学自己点検・評価看護学科委員会
：委員長 櫻井美代子
経常費補助金による研究費運用委員会
：委員長 芳賀佐和子

2. 入学式およびオリエンテーション

平成14年度の入学式は、西新橋校で、医学科と合同で行われた。その後、国領キャンパスに移動して、父母へのオリエンテーションおよび父母、新入生との懇談会が行われた。

新入生へのオリエンテーションは、4月5日(月)～12日(金)の6日間で、そのうち8日(月)、9日(火)の2日間は、新1年生と在学学生、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、「国立女性教育会館」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5年目で、学生と教員で評価を行い、その結果を次年度の企画に反映させることとなった。

3. 看護学科1・2年生の一般教育履修状況

① 1年生

自然科学系科目：12単位の必修科目を33人全員が履修した。

人文・社会学系科目：10単位以上の履修を必要とする人文・社会学系の選択科目は15科目あり、全員が「日本語表現法」を含み、3科目6単位以上を履修した。なお、音楽の履修者は30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・社会学系の選択科目は、1名が1科目を履修した。

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、34名が履修した。

4. 専門教育科目の進行状況

専門教育科目は、看護の7専門領域が実習を含めて科目を開講している。それらは、基礎看護学および成人・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14年10月4日(金)8時～12時の4時間、慈恵医大第三病院看護部の協力を得て、1年生33人が見学実習を行った。看護学科教員3人が同行した。

② 基礎看護実習I

2年生(10期生)にとっての最初の臨床実習であ

る基礎看護実習(1単位)を平成14年9月24日(火)～9月28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34人を7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(10期生)の基礎看護実習II(2単位)を、平成15年2月17日(月)～2月28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34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(9期生)の成人看護実習を平成14年11月18日(月)～11月29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26人を5グループ編成とし、1グループにつき看護学科教員1～2人が同行して指導を行った。

⑤ 老人看護実習I

3年生(9期生)の老人看護実習を、平成15年1月14日(火)～1月18日(土)の5日間、7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(8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14年4月15日(月)～平成14年10月11日(金)まで夏

季休業をはさんで行った。4年生32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(8期生)の総合実習が平成14年10月28日(月)～11月8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(8期生)の卒業研究が平成14年6月10日(月)～平成14年12月14日(土)の期間に実施された。平成14年12月21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14年9月20日(金)に2年生(10期生)34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、看護師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、専門的技能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。

平成14年度より臨床系大学院に基礎コース(従来と同様に基礎講座等へ再派遣する)と臨床コース(診療に従事しながら臨床的研究を行う)の2コースを設置することとし、大学院の自由度の向上、臨床研究への道筋をつけた。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。今年度の共

通カリキュラム期間は2カ月弱とした。共通カリキュラムの単位は、4年間で10単位以上取得することとし、共通カリキュラム講義を選択制とし、研究を早期に開始出来る体制を踏襲した。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11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14年度入学選抜および入学生

1) 入学試験

第1次募集:

出願期間:平成13年8月6日から9月8日

試験日:平成13年9月22日に小論文および、外国語(英語)、午後面接が行われた。

第2次募集:

出願期間:平成14年1月7日から2月9日

試験日:平成14年2月16日に小論文および、外国語(英語)、午後面接が行われた。

2) 入学生および派遣科:

平成14年度の入学生は合計29名となった。平成14年度大学院1年生の氏名および派遣科、選択カリキュラムの再派遣科は表1の通りである。

平成14年度 大学院生名簿・再派遣科一覧表

番号	氏名	派遣科	再派遣科
1	工藤千加子	微生物学第1	慶応大解剖学
2	猿田雅之	内科学(消)	東北大学病院病理
3	福住曜子	脳神経外科学	
4	繁富英治	生理学第2	神経生理研究所
5	上田裕之	内科学(腎)	東海大学小児科 15.1~
6	田村洋平	内科学(神)	国立岡崎統合生理
7	田嶋朝子	小児科学	
8	尾本聡	眼科学	

番号	氏 名	派 遣 科	再 派 遣 科
9	小林 裕彦	内科学 (消)	病理学
10	吉川 哲矢	外科学 (消)	臨床医学研究所
11	池田 亮	整形外科	神経生理研究所
12	祭 友昭	整形外科	生化学第 1
13	高橋 朋子	外科学	生理学第 1
14	五十子大雅	内科学 (糖)	京大探索医療センター
15	中井 望	内科学 (糖)	遺伝子治療
16	植村 信之	内科学 (循)	横浜市大生理
17	遠山潤一郎	内科学 (循)	
18	青木 寛明	外科	日本医大救命救急
19	青木 容子	眼科	
20	戸田 和寿	外科	日本医大生化学第 2
21	川口 里恵	産婦人科	
22	石井 宏則	内科学 (消)	
23	小山 友己	外科学	病理学
24	光永 真人	内科学 (消)	
25	阿部 裕一	内科学 (循)	
26	中野 雅貴	病理学	
27	大橋 洋輝	脳神経外科	
28	酒井 勉	眼科	
29	中村 舞子	内科学 (神)	

2. 平成 14 年度の主な行事・カリキュラム

1) 平成 14 年度大学院 1 年生の入学式は、平成 14 年 4 月 1 日(月)に行われ、4 月 2 日から 5 月 28 日まで、約 2 カ月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、医学統計・臨床医学) 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 29 日より、平成 15 年 3 月末日まで再派遣科および総合医科学研究センター各研究所の各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。また、新設された臨床系大学院臨床コースの学生は、派遣科の指導教員のもと、診療に従事しながら、臨床的研究に取り組んでいる。

3) 平成 14 年 5 月 29 日に、大学院 1 年生と大学院委員および共通カリキュラム指導教員との懇談会を東京プリンスホテルで開催した。

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

平成 14 年度 大学院共通カリキュラム特別講義

日 時	講 師	所 属	テ ー マ
4月12日(金)午前	大井 静雄 教授	脳神経外科学	論文を書く医師となれ 「臨床活動から見出す研究テーマと論文執筆の心得」
4月12日(金)午後	渡辺 直照 教授	熱帯医学	寄生虫感染症 ——基礎医学から国際保健——
4月26日(金)午後	中嶋 一範客員教授	慶應義塾大学 解剖学	脳皮質の発生分化のメカニズム
5月10日(金)午後	田尻 久雄 教授	内視鏡科	消化器癌の内視鏡治療

3. 平成 14 年度におけるその他の主な審議・報告事項

平成 14 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 14 年度における審議件数は大学院 9 件、論文審査 48 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

14 年度に 2 回実施した。第 1 回(通算 29 回目)は 5 月 25 日に行われ受験者 24 人、合格者 21 人(88%)であった。第 2 回(通算 30 回目)は 11 月 2 日に行われ受験者 28 人、合格者 24 人(86%)であった。

3) 平成 14 年度の学外共同研究費補助について審議した。また、学内共同研究費補助を廃止し、若手研究者の研究活性化を主目的に研究振興費を創設し、審議した。(詳細は学外共同研究・研究振興費欄)

4) 平成 14 年度と同窓会振興基金による海外派遣助成は、同窓会より 5 名の推薦枠が与えられ、推薦した 5 名に交付された。

平成 14 年度 東京慈恵会医科大学同窓会基金による海外派遣助成推薦者一覧

	所 属	職 名	氏 名	国 名	派 遣 目 的
1		研修医	三枝 絵美	イギリス	セントトーマス交換留学
2	リハビリテーション科	助手	武原 格	アメリカ	ペンシルバニア大学留学
3	放射線医学	助手	最上 拓児	アメリカ	北米放射線学会 口頭発表
4	生化学第 2	大学院 2 年	中松 友花	アメリカ	米国ユタ大学人類遺伝学にて共同研究
5	環境保健医学	大学院 3 年	西岡真樹子	アメリカ	北米放射線学会 口頭発表

5) 平成 14 年度大学院研究助成金(大学院 2・3 年生対象)の応募者について審議し、次の通り 29 人に

交付した。

平成 14 年度 大学院研究助成金支給一覧表

	派遣科	再派遣科	学年	氏 名	研 究 課 題
1	整形外科	カナダ joint diseases Lab	3	吉田 衛	慢性関節リウマチの軟骨破壊と自己抗体産生機序の解明
2	小児科	自治医科大学 地域医療学講座	3	上原 里程	小児科医の勤務内容および家族関連因子に関する全国調査
3	内科学(リウマチ)	分子免疫学研究部門	3	吉田 健	マウスコラーゲン関節炎モデルにおけるエンドスタチンの効果
4	外科学	高次元医用画像研究所	3	炭山 和毅	三次元超音波内視鏡を用いた管腔外診断治療法の開発
5	内科学(糖尿)	生化学第 2	3	川浪 大治	平滑筋ミオシン重鎖遺伝子(SMI)の血管発生及び病態における意義の解明 SMI ノックアウトマウスによる検討

	派遣科	再派遣科	学年	氏名	研究課題
6	麻酔科学	ME研究室	3	中川 清隆	経皮的超音波ドラッグデリバリーシステムによる無穿刺神経ブロック技術の開発
7	外科学	解剖学第2	3	田中圭一朗	gene gunを使用した胎児遺伝子治療
8	精神医学	環境保健医学	3	中村 晃士	摂食障害の病態における完全主義傾向の意義について(社会恐怖(Social Phobia)との異同をめぐって)
9	内科学(循環器)	国立循環器病センター研究所	3	遠藤 彰	スヒンゴシン-1-リン酸による血管新生作用の検討
10	内科学(消化器)	悪性腫瘍治療部門	3	天野 克之	原発性胆汁性肝硬変・自己免疫性肝炎患者における免疫調節分子の遺伝子多型の解析
11	内科学(糖尿)	東京大学循環器内科	3	坂本 昌也	心肥大の機序解明と原因因子の同定
12	放射線科	環境保健医学	3	西岡真樹子	冠動脈病変におけるマルチスライスCTの臨床応用の検討について(冠動脈Calcium Scoringの有用性)
13	内科学(循環器)	薬理学第1	3	山崎 弘二	吸入麻酔薬のATP情報伝達系に及ぼす影響
14	外科学	日本医科大学第2生化学	3	野呂 拓史	adeno associated virus vectorによる血管新生抑制因子 全身投与における癌遺伝子治療の基礎的検討
15	内科学(糖尿)	東海大学病態診断病理	3	栗山 源慎	視床下部・下垂体におけるCART peptideの局在及び機能について(cocain and amphetamine regulated transcript)
16	微生物学第1	微生物学第1	3	小川 智生	Human Immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)に対する2種の中和モノクローナル抗体を用いたワクチンの開発
17	外科学	悪性腫瘍治療部門	3	武田 有啓	マウス肝癌モデルにおける樹状細胞機能の解析
18	皮膚科学	悪性腫瘍治療部門	3	高木 祐子	樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた腫瘍免疫療法
19	生化学第2	生化学第2	2	中松 友花	翻訳フレームシフト配列の探索とその医学的応用
20	小児科学	遺伝子治療研究部門	2	櫻井 謙	ムコ多糖症VII型(MPS VII)に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた治療法の開発
21	整形外科	新潟大学医動物教室	2	西沢 哲郎	慢性リウマチにおける関節部位周辺部のリンパ球動向と機能解析
22	薬理学第1	薬理学第1	2	川村 将仁	AChによる三叉神経脊髄路核尾側部の痛み伝達抑制機構の解明
23	皮膚科学	国立国際医療センター	2	伊藤 宗成	Adult epidermal stem cellのsurface markerのpick upとその特定
24	内科学(糖尿)	環境保健医学	2	佐野 浩斎	1型糖尿病における冠動脈疾患とその危険因子の検討-2型糖尿病患者を対象とした症例・対照研究-
25	精神医学	精神医学	2	黄 菊坤	日本と中国間の神経症病態についての比較研究
26	内科学(消化器)	微生物学第1	2	伊藤 恭子	肝における発癌因子としてのHelicobacter pylori
27	小児科学	ワシントン大学遺伝学部門	3	西野 多聞	インスレーターベクターのサラセミアモデルマウスに対する効能の検討
28	整形外科	岩手医大第1病理	3	伊藤 吉賢	慢性関節リウマチの骨・軟骨破壊における結合組織成長因子(CTGF)の関与
29	皮膚科学	金沢大学循環器科学	2	築場 広一	皮膚血管炎および腹膜炎に及ぼすP-selection, E-selectionの関与

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

7) 大学院受験希望者並びに各講座に大学院をより正しく理解してもらうことを目的に、大学院ガイド2003を作成して活用した。

8) 大学院問題検討委員会にて、大学院の活性化および充実化に向けた検討および大学院重点化へ向けた検討を中心に委員会が開催された。なお、平成15年度に大学院学則改訂を実施すべく、検討を行った。

医学情報センターの年間報告

センター長 清水 英 佑

助教授：裏田 和夫

図 書 館

1. 年間実績

A 図書館（西新橋）

1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末総数	年間増減	
和	洋	和	洋		増	減
56,682 冊	38,549 冊	51,369 冊	87,783 冊	234,383 冊	5,180 冊	434 冊

カレント誌		オンラインジャーナル提供数	
和	洋	和	洋
728 種	478 種	2 種	1,600 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
12,655,465 円	65,944,535 円	78,600,000 円	5,877,875 円	3,531 冊

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	相互利用件数		複写サービス		文献検索サービス**
	貸	借	件数*	枚数	
12,157 冊	15,349	6,209	18,295	1,170,721	2,240 件

*セルフサービス件数を除く

**CD-ROM 検索数（内挿）は利用記帳された数のみ

2. 主な事項

1) 図書館システムの利用

図書館システム（平成 13 年度導入）への所蔵情報入力を進めた。1980 年以降発行の約 2 万冊の所蔵図書が、学内ネットワークを利用して検索可能となっ

た。

2) 大学ネットワークの活用

① 業績データベース

図書館システムの機能を利用して、研究業績データを検索するためのシステムを構築した。このシステムを利用して、平成 12 年度の本学の研究業績デー

タの大学ネットワークでの検索が可能となった。

② 文献複写申込の受付
ネットワーク経由での複写申込受付を西新橋以外の附属病院の教職員を対象に開始した。

3) 看護専門学校図書室への協力
昨年度に引き続き、看護専門学校4校の図書室が購入した図書の整理を担当した。

4) データベース利用説明会の実施
図書館内での説明会に加え、各附属病院を会場とした出張説明会を実施した。

5) 著作権への配慮
館内業務において著作権を侵害しているものはなにか点検し、配慮すべき事項を確認した。

図書館国領分館

分館長：村上 義和

1. 年間実績

1) 蔵書冊数

単行書		雑誌		年度末総数	年間増減	
和	洋	和	洋		増	減
1,083 冊	132 冊	234 冊	40 冊	90,862 冊	1,489 冊	213 冊

カレント誌	
和	洋
260 種	70 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
7,557,229 円	5,062,771 円	12,620,000 円	527,750 円	274 冊

3) 図書館利用状況

館外貸出冊数	複写サービス	
	本館	他大学
7,431 冊	5,556	1,416

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	402
	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
	歴代教授解剖 模 型	71
	疾患装具モデル	11
	四肢立体モデル	56
	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		2,055

2) 新規標本製作数

プラスチック標本	45点
アクリルプラスチック液浸標本	28点
修理標本	25点
合 計	98点

3) 所蔵資料数

資 料	所蔵点数	年間増加 点 数
ビデオカセット・テープ	1,597	41
ビデオディスク (LD)	11	—
スライド・テープ	103	—
スライド	422	—
16 mm フィルム	36	—
学習ソフトウェア		
CD-ROM 版	8	—
フロッピーディスク版	4	—
語学教育用プログラム		
コンパクトディスク (CD)	21	—
カセットテープ	212	—
レントゲンフィルム透かし絵	71	—
医学図譜集	8	—
標本プレパラート (ケース)	1	—

4) 所蔵機器数

機 器	所蔵点数
ビデオ装置	5
ビデオ・プロジェクター	1
レーザ・ディスクプレイヤー	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
8 mm 映写機	1
16 mm 映写機	1
テープレコーダー	3
カセットレコーダー	2
レタリング装置	1
単眼顕微鏡	25
双眼顕微鏡	27
実態顕微鏡	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

年度末に定年退任される田中順一教授 (神経病理学研究室) に担当を願い、1月29日から2月4日の間、「七福神の健康診断」をテーマに、「脳の病理の成り立ちを易しく学ぶために (低学年向け)」、「脳疾患の病理機序を理解するために (高学年向け)」と題した2つのパワーポイントのスライドショーによる展示を開催した。

史 料 室

1. 年間実績

1) 利用状況

	利用者数 (人)		合 計 (人)
展 示 室 資 料 閲 覧	学 内	99	578
	学 外	479	
資 料 貸 出	学 内	21	44
	学 外	23	
資 料 検 索	学 内	22	90
	学 外	68	

写 真 室

1. 年間実績

1) スライド作成数

	X-P線画	摘出標本	患者病変部	顕微鏡写真	電気泳動	その他	公式行事	計
件 数	2,003	2	7	14	0	9	27	2,062
ネ ガ	39	0	0	36	0	0	0	75
ス ラ イ ド	97	0	0	0	0	0	0	97
ポ ジ	1	0	0	0	0	0	0	1
カラー・スライド	2,922	15	72	194	0	77	0	3,280
CG ス ラ イ ド	20,248	0	0	0	0	0	0	20,248
公 式 行 事	0	0	0	0	0	0	681	681
撮 影 の み	0	0	0	0	0	0	0	0
合 計 (枚 数)	23,307	15	72	230	0	77	681	24,382

- 2) コンピュータによるスライド作成 811件, 20,248枚
- 3) X線写真複製サービス 455件, 2,807枚 (外部貸出用192件, 956枚)
- 4) ビデオ編集機の利用 73件, 350.5時間

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) 小松一祐, 村崎充利 (星が丘厚生年金病院), 吉沢隆 (東京医科歯科大). 医学写真関連業務の新しい役割を考える. 日医写真会誌 2002; 41(2): 121-4.
- 2) 阿部信一. 臨床医のEBM実践のための二次情報源

- の比較分析. オンライン検索 2002; 23(2/3): 106-12.
- 3) 阿部信一. おもしろくてためになるPubMedの検索方法3「MeSHを使おう: 医学情報のプロとして」. ほすび らいぶらり 2002; 27(1): 65-73.
 - 4) 阿部信一. おもしろくてためになるPubMedの検索方法4「いわゆるEBM的PubMed検索法①—疑問の定式化と検索の実行」. ほすび らいぶらり 2002;

27(2) : 174-9.

- 5) 阿部信一, おもしろくてためになる PubMed の検索方法 5「いわゆる EBM 的 PubMed 検索法 ②—検索の実行と結果の評価」, ほすび らいぶらり 2002; 27(3) : 280-9.
- 6) 阿部信一, おもしろくてためになる PubMed の検索方法 6「Entrez : PubMed の素敵な仲間たち」, ほすび らいぶらり 2002; 27(4) : 367-76.
- 7) 田部井香織, コクラン共同計画と The Cochrane Library, 医図書館 2002; 49(2) : 136-48.
- 8) 田部井香織, 「UMLS (Unified Medical Language System) と MeSH : 21 世紀の医学用語」講演会参加報告, 医図書館 2002; 49(3) : 280-1.

III. 学会発表

- 1) 森田奈津子, 研究業績データベースの学内ネットワークでの公開, 第 9 回医学図書館研究会, 大阪, 11 月.
- 2) 阿部信一, 裏田和夫, 臨床医の情報ニーズと情報サービスの効果に関するケーススタディ, 第 19 回医学情報サービス研究大会, 静岡, 7 月.
- 3) 阿部信一, 裏田和夫, 臨床医の情報ニーズに関する調査, 第 22 回医療情報学連合大会/第 3 回日本医療情報学会学術大会, 福岡, 11 月.
- 4) 阿部信一, 裏田和夫, EBM と情報提供機能, 第 22 回医療情報学連合大会/第 3 回日本医療情報学会学術大会, 福岡, 11 月.

生涯学習センターの年間報告

センター長 森 山 寛

委員長：森山 寛（センター長・耳鼻咽喉科学教授）

委員：羽生 信義（外科学助教授）

東條 克能（内科学講師）

大野 昭彦（同窓会）

高木 敬三（専務理事）

1. 教材と施設（平成15年3月31日現在）

1) 教育用ビデオ：「電子カルテその利点と課題－」ほかを慈恵医師会より寄贈された。

2. 年間の利用者

1) 平成15年3月末現在登録者は283名、（うち港区医師会37名、中央区医師会6名）である。この1年の新規登録者数は1名、物故者は15名である。年間の利用者は210名、延利用者数5,210名である。

2) テレフォンサービスの利用は、137件、月平均11件で、発足以来の延利用件数は3,369件である。

3. 活動

1) 第23回夏季セミナー「院内感染の現状と対策」は8月24日、司会者は森山寛教授で5人の演者により開催された。出席者78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14年4・5・6・7・9・11月、平成15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 こどもと大人の水頭症“胎児診断から老人痴呆の病態・治療まで”

5月 超音波検査・実技

6月 生殖医療と医の倫理

7月 いま、胃癌の診断と治療を考える

9月 きずは消すことができるか？—心の安らぎのために—

11月 肺炎について

2月 慢性肝疾患の臨床

3月 輸血のリスクと安全の保証

3) 「生涯学習センターニュース」を発行し、利用の会員に発送している。平成15年3月で176号となる。

4) 今年度テレフォンサービス録音テープは「逆流性食道炎」「内視鏡検査の予約にあたって検査前の必要事項と注意点」「近視の手術について」「睡眠時無呼吸症候群」「糖尿病性血管障害の包括的治療」「脳血管内手術法について」「出生前診断」「痴呆について」を行っている。

東京慈恵会医科大学雑誌（慈恵医大誌）に関する年間報告

編集委員長 川村 将弘

1. 編集委員

委員長：川村 将弘（薬理学講座第1・2教授）

幹事：望月 正武（内科学講座教授）

大川 清（生化学講座第1・2教授）

委員：橋本 尚詞（解剖学講座第2助教授）

木村 直史（薬理学講座第2助教授）

鈴木 勇司（環境保健医学講座助教授）

田中 順一（神経病理教授）

河上 牧夫（病院病理教授）

細谷 龍男（内科学講座教授）

山崎 洋次（外科学講座教授）

臼井 信男（小児科学講座助教授）

宮野 佐年（リハビリテーション医学講座教授）

（平成15年3月31日現在）

2. 編集および発行状況

第117巻2号から第118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

当該年度の投稿論文は原著18編、症例報告7編、成医会総会宿題報告3編、退任記念講義2編、総説1編、留学先紹介3編、資料2編、臨床研究のストラテジー1編、サイエンスカップル1編、支部例会抄録4編、第118回成医会総会学術講演要旨1編、合計43編だった。

原著は外科学および精神医学が各3編、循環器内科、皮膚科学、薬理学が各2編、消化器・肝臓内科、血液・腫瘍内科、放射線医学、リハビリテーション医学、整形外科、環境保健医学が各1編であった。

退任記念講義は山下 廣教授（解剖学講座第1）、青木照明教授（外科学講座）、成医会総会宿題報告は

小杉一夫助教授（解剖学講座）、多田紀夫助教授（総合診療部）、佐竹司助教授（麻酔科学講座）より寄稿された。

4. 編集委員の交代

長年、本誌編集委員の任を務めた多田信平教授（放射線医学）の平成14年3月31日付定年退任に伴い、編集委員の任も解かれた。後任に宮野佐年教授（リハビリテーション医学講座）を迎えた（平成14年4月）。

5. 原著以外の原稿依頼

「留学先紹介」を11名に原稿依頼した。当該年度は3名より寄稿を得て掲載した。また、総説、サイエンスカップル、臨床研究のストラテジーを依頼するなど今後は原著の掲載とともに多様な原稿の掲載を図っていくこととした。

「総説」

高橋 弘。B型肝炎ウイルス産生のメカニズム：クリオ電子顕微鏡（cryo-electron microscopy）により解明されたコア粒子の立体構造とLarge S蛋白の役割。慈恵医大誌2003；118(1)：1-8。

「サイエンスカップル」

橋本尚詞。共焦点レーザー顕微鏡による組織（血管を含む）の三次元的観察法。慈恵医大誌2002；117(3)：237-8。

「臨床研究のストラテジー」

浦島充佳。臨床研究のエレメント。慈恵医大誌2003；118(1)：27-31。

6. 医学論文書きかた講習会の開催

本年度もJMJ編集委員会と共催で、標記講習会を開催した。内容についてはJMJ編集委員会の年間報告を参照されたい。

Jikeikai Medical Journal (JMJ) の年間報告

編集委員長 大野典也

付された雑誌は 198 誌であった。

1. 編集委員

委員長：大野 典也（微生物学講座第 1 教授）
委員：清水 英佑（環境保健医学講座教授）
川村 将弘（薬理学講座第 1・2 教授）
望月 正武（内科学講座教授）
山崎 洋次（外科学講座教授）
衛藤 義勝（小児科学講座教授）
阿部 俊昭（脳神経外科学講座教授）
新村 真人（皮膚科学講座教授）
裏田 和夫（医学情報センター助教授）
(平成 15 年 3 月 31 日現在)

2. 編集および発行状況

第 49 巻 2 号から第 50 巻 1 号まで（季刊・4 号）を編集・刊行した。各号発行部数は 1,000 部。

3. 投稿状況

投稿総数は 23 編であった。うち原著 16 編、症例報告 1 編、総説 1 編という状況であった。科目別では、原著は、消化器・肝臓内科 3 編、外科学 2 編、微生物学、環境保健医学、循環器内科、脳神経外科学、皮膚科学、麻酔科学、放射線医学、泌尿器科学、リハビリテーション医学、高次元医用画像研、DNA 医学研が各 1 編であった。症例報告は病理学、総説は、第 118 回成医会総会一般演題依頼原稿で、治験管理室より投稿された。また、第 49 巻 2 号は高木兼寛先生誕生 150 周年の記念として、Lancet に掲載された高木兼寛先生の論文を転載し、特別寄稿論文 4 編を掲載した。

4. 国内・外への送付状況

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

5. 第 119 回成医会総会一般演題に対する原稿依頼

昨年度に引き続き、標記一般演題より各委員が良い研究であると判断した演題を選定し、2 名以上のチェックがついた演題 12 編に原稿の投稿を依頼した。

6. 医学論文書きかた講習会の開催

本年度も医学論文の書きかた講習会を開催した。講師の了承をとってビデオ撮影を行い、医学情報センター標本館にて保管し、当日出席できなかった研究者に閲覧を可能とした。医学科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。また、はじめての試みとして、システム企画室の協力を得て、案内を All user で配信した。

I. 平成 14 年 5 月 16 日（木）17:30-19:00

国際会議でのプレゼンテーション

講師：大井静雄教授（脳神経外科学講座）

出席：47 名

II. 平成 14 年 5 月 20 日（月）17:30-19:00

英語論文の書きかた Part 1

講師：岡崎真雄助教授（医学情報センター）

出席：35 名

III. 平成 14 年 5 月 28 日（火）17:30-19:00

英語論文の書きかた Part 2

講師：岡崎真雄助教授（医学情報センター）

出席：19 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：河合 良訓	神経解剖学
教授：加藤 征	肉眼解剖学
教授：福島 統	(医学教育研究室に外向)
助教授：小杉 一夫	肉眼解剖学
助教授：早川 敏之	肉眼解剖学
講師：竹内 修二	肉眼解剖学・人類学
講師：國府田 稔	肉眼解剖学・神経解剖学

研究概要

I. 神経系の研究

中枢神経系の疾患や機能を理解するためには、個々の機能を実現している神経回路の構成とその作動原理を解明することが重要であるという観点に立って研究を推進している。

延髄孤束核の局所神経ネットワークの基本構成に関して、パッチクランプ法と細胞内染色法等を用いて以下のことを明らかにしてきた。

① 局所回路構成ニューロンの形態的・化学的特徴
細胞内染色の結果から、孤束核を構成する神経細胞は、細胞体のサイズによって小型と中～大型の少なくとも2つのグループから構成されることがわかった。細胞体のサイズの違いは、軸索側枝の広がりやの違ひも反映していた。小型ニューロンの軸索側枝は孤束核内に広く分布し、他の孤束核ニューロンと広範にシナプスを形成することを示唆している。一方、中～大型ニューロンは、軸索側枝の発達が悪く主に孤束核外に投射する投射型グルタミン酸ニューロンである。小型ニューロンは、さらにGABA細胞とグルタミン酸細胞に分けられ、前者の軸索は孤束核内のみにとどまる。後者の軸索は孤束核内に分布するもの以外に核外に投射する主軸索が存在する。

② 電気生理学的特徴とネットワーク構成
シナプス後電流を解析すると、小型ニューロンか

らはもっぱらグルタミン酸性（興奮性）シナプス後電流が観察されるのに対し、中～大型ニューロンからは主にGABA性（抑制性）シナプス後電流が認められる。また、孤束刺激に対する応答は、数百msから1sにおよぶシナプス後電流活動の頻度亢進が双方の細胞で認められる。以上、形態学的・電気生理学的所見を総合すると孤束核内の局所神経ネットワークの極めて特徴的な構成が明らかとなった。すなわち、グルタミン酸性小型ニューロンは、その軸索側枝でお互いにシナプス結合して再帰性（共鳴性）興奮回路を形成する。これらのニューロンの投射性軸索は内臓知覚伝導路を構成する。この回路で生成される興奮性シナプス活動は、GABAニューロンを介して、反転した形で中～大型のニューロンに伝えられる。中～大型ニューロンはこのようにtonicな抑制性バックグラウンドシナプス活動を受けながら、末梢からの神経入力をall or noneの形で核外（腹外側延髄や視床下部等）に中継し、圧受容・化学受容反射等に適した反射回路の一部を構成していると考えられる。このように、成獣の孤束核では興奮性および抑制性の局所神経回路が極めて分化した形で機能していることがわかった。

③ 局所回路の生後分化

成獣でみられる分化した局所神経ネットワークは、生後発達の過程で胎生型から成獣型に急速に変化することによって構築されてくることがわかった。すなわち、成獣ラットにおいては、孤束核ニューロンから自発性の興奮性（グルタミン酸性）および抑制性（GABA性）シナプス後電流が記録されるが、全体の約60%の細胞からは興奮性シナプス後電流のみが、残りの約40%からは主に抑制性シナプス後電流が細胞形態の違いに応じて観察される。一方、生直後（生後1-3日）の孤束核ニューロンでは、ほとんど全ての単一細胞から興奮性シナプス後電流と抑制性シナプス後電流の双方が観察されることが確認された。すなわち、生直後の孤束核ニューロンは、その細胞の形態と関係なくシナプス結合を形成してい

ること（未分化な局所ネットワークの存在）が示唆された。また、このような胎生型から成熟型への神経ネットワークの移行が生後6-7日に急速に起こることもわかった。この時期は、圧受容反射や化学受容反射が機能し始める時期と一致し、自律神経機能に関する反射機能の発現には、局所神経ネットワークの成熟が伴うことを示唆している。

II. グリア系の研究

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

III. In situ hybridization 法を用いたグリア細胞の神経組織スカベンジャー機能発現 mRNA に関する研究

Neuron-glia interrelation の中で, グリア細胞が外来侵害から如何に神経細胞に対してスカベンジャー機能を働かせるかを, グリア細胞分泌性代表的蛋白質であるメタロチオネインサブタイプ (MT-1, -2) を用いてグリア機能を解析してきた。これまでに, mitochondria complex-1 inhibitor で催パーキンソニズム長期投与型薬物であるロテノン, 同機序の短期投与型薬物の MPTP を用いて観察してきたが, ドパミンニューロン毒性局在と MT-1, -2 のサブタイプ別機能は不明であった。そこで, ドパミンニューロン細胞体の指標である Tyrosine hydroxylase (TH) およびターミナルの機能の指標である Dopamine transporter (DAT) の抗体や cDNA を用いた in situ hybridization 法で, 隣接するアストログリア MT-1, -2 個別の時間的 mRNA 量を定量したところ, 黒質ニューロンの中でも黒質外側 (SN compacta) ドパミンニューロンではドパミンニューロン (TH および DAT 染色性) に隣接するアストロサイト MT-1, -2 両方の mRNA 発現は高く, ドパミンニューロンの両指標 (TH, DAT) の down-regulation も少ないことがわかった。それに比して, 黒質内側 (SN reticulata) ニューロンでは, 両薬物 (ロテノンおよび MPTP) 投与とも早期に TH 染色性に隣接するアストロサイト MT-1mRNA のみが急激に減少した。しかし, コントロールにおけるこれら黒質内側および外側の MT-1, -2mRNA の局在と出現性には差がなかった。これらのことから, 黒質・線条体ドパミンニューロン

に隣接するアストロサイト MT-1mRNA が黒質-線条体投射性ニューロン (Nigro-striatal fibers) 部位では黒質内ドパミンニューロン (Nigro-nigral fibers) 部位よりも外来薬剤由来のミトコンドリア酸化的ストレスに対し, MT-1 機能発現が down-regulation する事が, 催パーキンソニズムの機序であることが示唆された。

IV. 実習遺体や出土標本を利用した研究

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

「点検・評価」

1. コース基礎医学 I のユニット「細胞から個体へ」の講義・実習, コース基礎医学 II のユニット「循環器系」「神経系」「呼吸器系」「生殖系」講義および「形態系実習」, 症候学演習の医学科カリキュラムを分担した。また, 看護学科, 看護専門学校の講義も担当している。解剖学実習では, 実習時間の短縮に伴う実習指針の改定, 手順の簡略化を検討したが, 更なる教育の効率化が必要と考える。

2. 講座の研究活動を活性化するために, 実験室・実験機器等の大幅な整備拡張を行った。一日も早く研究成果を公表して行く必要がある。

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

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kageyama I, Takeuchi S, Kato S. Correlation between the measurements of the cranial bones and the volume of the maxillary sinus. Inter-Congress of the International Union of Anthropological and Ethnological Sciences 2002: 98.
- 2) Miyake S, Yamashita T, Taniguchi M, Tamatani M, Sato K, Kawai Y, Senba E, Mitsuda N, Hori O, Yamaguchi A, Tohyama M. Expression of mitochondrial tricarboxylate carrier TCC mRNA and protein in the rat brain. Brain Res Mol Brain Res 2002; 100: 67-73.
- 3) Watanabe T, Koda M, Fukuda S, Tanaka J. Change of Glial Metallothionein induced Experimental Parkinsonism. Neurosci Res 2002; 26 (Suppl): 1G-287.
- 4) Watanabe T, Koda M, Fukuda S, Tanaka J. How does Rotenone and MPTP Induce Down of Dopaminergic and Serotonergic Neuron?. The

Abstract Viewer CD-ROM of 32th Annual Meeting of The Society for Neuroscience 2002; 2: 801.13.

- 5) Watanabe T, Koda M, Fukuda S, Tanaka J. Rotenone and MPTP Induced Glial-MT dependent Down Regulation of Dopaminergic and Serotonergic Neuron. The Abstract Booklet of The 6th Joint Meeting JSHC & HCS SEATTLE 2002: 44.
- 6) Takeuchi S, Kageyama I, Kato S, Koda M, Hayakawa T, Yamashita H. Somatometric Measurements of university students from 1980 to 1993. Anthropological Science 2002; 110: 185-222.
- 7) 宇佐美功, 榊原正博, 篠原靖治, 中島豊基, 岡田義孝, 津原健太, 津保久祐也, 高野清隆, 橋本辰幸, 早川敏之. 頸椎における鈎状突起の形態について. マニピュレーション 2003; 18: 90-9.

II. 総説

- 1) 小杉一夫. 変異から何が推測されるか—上腕二頭筋と前腕伸筋群—. 慈恵医大誌 2002; 117: 131-53.

III. 学会発表

- 1) Kageyama I, Takeuchi S, Kato S. Correlation between the measurements of the cranial bones and the volume of the maxillary sinus. Inter-Congress of the International Union of Anthropological and Ethnological Sciences 2002. Tokyo, Sept.
- 2) 竹内修二, 林 康弘(林歯科医院). 歯の抜けた顎はどうなる?. 第7回日本顔学会大会. 新潟, 9月. [日本顔学会誌 2002; 2: 175]
- 3) 野尻賢哉, 松本守雄, 千葉一弘, 戸山芳昭(慶大), 竹内修二, 山下 廣. 日本人胸椎の解剖学的研究. 第17回日本整形外科学会基礎学術集会. 青森, 10月. [日整外会誌 2002; 76: S 991]
- 4) 渡邊利明, 國府田稔, 福田隆広, 田中順一. rotenone と MPTP の発症はメタロチオネインによって左右される. 第25回日本神経科学会. 東京, 7月.
- 5) Watanabe T, Koda M, Fukuda S, Tanaka J. Rotenone and MPTP Induced Glial-MT dependent Down Regulation of Dopaminergic and Serotonergic Neuron. The 6th Joint Meeting of the Society of Histochemistry and Cytochemistry, and the Histochemical Society. Seattle, July.
- 6) Watanabe T, Koda M, Fukuda S, Tanaka J. How does Rotenone and MPTP Induced Down of Dopaminergic and Serotonergic Neuron?. 32th Annual Meeting of The Society for Neuroscience. Orland, Nov.
- 7) 渡邊利明, 河合良訓. 催パーキンソニズム環境物質 rotenone や MPTP 誘発アストロサイトのメタロチオ

ネイン (MT-1, -2) 分泌能には特異性があった. 第7回グリア研究会. 東京, 11月.

- 8) 渡邊利明, 河合良訓. Glial Metallothionein induced DAT (Dopamine Transporter)-Expression on the Course of Rotenone Neurotoxicity. 第108回解剖学会全国学術集会. 福岡, 3月.

IV. 著書

- 1) 竹内修二. 基礎力アップ問題演習1解剖生理学. 改訂版. 東京: 医学芸術社; 2002.
- 2) 竹内修二. 好きになる解剖学. 東京: 講談社; 2003.

V. その他

- 1) 橋本 透. 頭頸部解剖. 臨放線 2002; 5: 716-7.
- 2) 竹内修二, 石井成克, 裏田和夫. 医学を垣間見る一教育に生きる, 標本たち. 東京: 東京慈恵会医科大学医学情報センター; 2002.
- 3) 竹内修二, 小林身哉(名大), 中島 功(昭和大学), 坂井建雄(順天堂大). 第107回日本解剖学会全国学術大会・研究会・懇話会, 第6回標本展示に関する懇話会報告. 第6回標本展示に関する懇話会報告. 形態科学 2002; 6: 25-34.

解剖学講座第2

教授：石川 博	ES 細胞に関する研究・新しい抗癌剤感受性試験法の開発
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. 再生医療のための基礎研究

1. ES 細胞由来の肝細胞の移植とバイオ人工肝臓の作製

ウイルス性肝硬変，原発性胆汁性肝硬変そしてウイルス性あるいは薬剤性の劇症肝炎などいわゆる重傷肝臓疾患患者を完全に治療するには肝移植に頼らなければならない。しかし深刻なドナー不足で実際に肝移植の恩恵に浴することができる患者はごく少数の人に限定されている。そこで脳死肝移植の代替としての肝細胞移植治療やバイオ人工肝臓による治療法の開発が求められている。我々は肝細胞への分化を control しやすい spontaneous dwarf rat (SDR) [GH 単独欠損 rat] の 2 細胞期胚から ES 細胞を樹立し，ES 細胞から肝細胞を分化させ，肝細胞移植，バイオ人工肝臓を作製した。

1) アメリカ Geron 社の特許に抵触しない方法で ES 細胞を樹立した。

胚盤胞の内細胞塊を用いず 2 細胞期胚を embryotrophic factors (ETFs) を用いて胚子へと成長させる過程で出現する小型球形細胞から ES 細胞 (early ES 細胞) を樹立した。

2) 培養法が簡便である。多量の ES 細胞を調達できる。

Early ES 細胞は 2 細胞期胚を ETFs 添加培養液で培養し成長させ，その過程で分離するため (colonial cloning), feeder cell を必要とせず 1 ng/ml の LIF 添加培養液で継代維持できる。

3) 正常かつ高機能を持つ肝細胞 (肝構成細胞) を得る。

このため *in vitro* で ES 細胞を肝細胞に分化させる方法はやめ，胚様体に ETFs を作用させて胚子へと成長させそこから肝原基を分離し肝構成細胞を得る。したがってこの肝構成細胞は肝を構成している細胞が全てそろっており容易に高機能を持つ肝を再構築できる。

4) 移植により teratoma を作らない。

ES 細胞から肝細胞を *in vitro* でどんなにうまく分化させても ES 細胞の全てを肝細胞に分化させることはできない。せいぜい 80~90% である。ES 細胞が少しでも混在していると移植により teratoma をつくってしまうため使用できない。我々の開発した肝原基から cell line を作る方法では ES 細胞は混在せずしたがって移植しても teratoma を形成しない。

5) 長期間使用可能なバイオ人工肝臓

肝細胞は contact inhibition により細胞どうしが接触すればそれ以上増殖しないため，人工肝臓容器中できれいな cell cord を作ることができ，胆汁排泄路も確保できる。

6) ES 細胞から肝構成細胞 (early E-hep 細胞) への分化を control できる。

生体中の肝臓は GH の target 臓器であり GH に dose dependently に IGF-1 を産生する。我々は GH により肝細胞の機能と増殖を control できないかと考え，GH 欠損ラットを用いてみた。early ES-hep 細胞は GH に反応し dose dependently に IGF-1 を産生した。GH を用いることによって肝を再構築させることができた。我々の用いた ETFs 中にも GH が存在している。

2. ヒト羊膜細胞に含まれる組織幹細胞の分化

生命の萌芽である受精卵あるいは初期胚子から多分化能を有する ES 細胞 (胚性幹細胞) を得ることは生命倫理的に多くの問題を抱えている。そこで分娩とともに廃棄される羊膜であれば倫理的問題は少ないと考えた。また発生学的に考え羊膜には多分化能を有する組織幹細胞が存在していると思われる。そこでヒト羊膜から多分化能を有する cell line を樹立し，そこからの肝細胞，心筋細胞，神経細胞への分化を研究している。

II. マウス脳血管系の解剖学

脳の組織構築と脳血管系分布の関連を解明するために，遺伝的背景が明確で脳の組織構築に異常がある変異動物を入手可能なマウスを用い，全脳の血管系解析を試みている。マウスは実験動物として多用されているにもかかわらず，脳血管系の詳細は報告されていない。そこで，脳全体の血管系を三次元的に観察するために，血管系に墨汁を注入した全脳をパラフィン包埋し，10 ミクロン毎の千数百枚の連続画像をコンピューターに取り込み，脳血管系の三次元再構築を試みた。その結果，軸ずれや画像の歪みを生じることなく，Z 軸方向では任意の場所で三次

元像を観察することが可能であったが、X軸やY軸方向から観察すると、Z軸上の深部にある血管の影が映り込んでいるため、表層に向かって流れたような像となっていた。現在、この深部の血管の影を除去する方法として、墨汁の代わりに酸化亜鉛の懸濁液を注入し、脳全体を色素で染色し、画像の観察を行っている。

III. レプチンならびにレプチンリセプターの局在

GH単独欠損ラット (SDR) の下垂体、副腎および視床下部のレプチンおよびレプチンリセプターの局在を昨年に引き続き、hetero (dr/+) のメスと dr/dr のオスを交配することで、同腹から dr/dr と dr/+ のラットを獲得し、これらのラットを4% パラホルムアルデヒド/0.1 M リン酸緩衝液で灌流固定し、下垂体前葉、副腎皮質および視床下部を採取する。下垂体前葉および副腎皮質についてはパラフィンおよびLR White 樹脂に包埋、視床下部については凍結切片を作製後、レプチンおよびレプチンリセプター抗体を用いて、光顕および電顕レベルでこれらの局在を比較検討している。

IV. 甲状腺細胞の増殖誘導における PI 3-kinase 活性化の生理的意義

IGF-I の特徴のひとつとして、一般的に単独での生理活性が弱く、他のホルモンや成長因子との共存下で、その生理活性が相乗的に増強されることがあげられる。本研究では、IGF-I と他のホルモンとのクロストークのモデルとして甲状腺細胞 FRTL-5 を用いて、TSH と IGF-I の相乗作用機構を明らかにすることを目的としている。

TSH と IGF-I との相互作用に対して働く、細胞外に分泌され IGF-I の増殖誘導活性を増強するオートクライン因子の作用を解析し、さらに、細胞内で IGF-I の情報伝達とクロストークし IGF-I の増殖誘導活性を増強する機構について解析した。その結果、甲状腺細胞が分泌することが知られている FGF-1 や FGF-2 は、IGF-I の生理活性を増強することが明らかになり、FGF ファミリー成長因子は、TSH と IGF-I との相互作用にオートクライン様式で作用している可能性が強く考えられた。また、FGF-2 刺激により、PI 3-kinase 経路が長時間活性化され、この PI 3-kinase 活性が IGF-I の生理作用増強機構に重要な役割を果たしている事を明らかにした。cAMP や FGF-2 刺激により誘導される PI 3-kinase 活性と IGF-I 刺激により誘導される PI 3-kinase 活性は、活性化機構や活性化の誘導時間、活

性の強さおよび持続時間が異なっており、このような違いによって cAMP や FGF-2 刺激による PI 3-kinase 活性と IGF-I 刺激による PI 3-kinase 活性は異なる生理作用を誘導すると考えられた。

「点検・評価」

ES細胞 (胚性幹細胞) とその分化に関する研究は非常に高い評価を受け種々の学会賞を受賞した。現在、これらの研究成果をもとにヒト羊膜から組織幹細胞株を樹立し、各臓器・組織への分化を研究している。ヒト ES細胞は生命の萌芽である初期胚から樹立されるため生命倫理的に多くの問題をかかえているが、分娩後破棄される羊膜から多分化能を有する幹細胞の樹立する方法は生命倫理問題が少なく、将来の再生医療発展への期待が大きい。

脳組織の発生と血管の発生・発育との関連を解明することにより多くの脳疾患の病因が解明されるものと思われる。そのための基礎研究として遺伝子的背景の明確なマウスを用いた。この研究の発展は大いに期待できるものである。

多くの病気の原因となる肥満の原因を解明する一貫としてレプチンならびにレプチンリセプターの局在を明らかにしたいと考えている。日本では6人に1人は肥満 (糖尿病予備軍) であるとも言われている。研究の発展が望まれる。

cAMP や FGF-2 刺激による PI 3-kinase 活性と IGF-I 刺激による PI 3-kinase 活性は異なる生理作用を誘導する可能性のあることを世界で初めて示したもので注目を集めている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Matsumoto K^{1,2)}, Hiraiwa N¹⁾, Yoshiki A¹⁾ (¹Riken), Ohnishi M²⁾ (²Kyoto Pref Univ), Kusakabe M. PDGF receptor- α deficiency in glomerular mesangial cells of Tenascin-C knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1220-7.
- 2) Tabei I, Kubo H, Yamazaki Y, Aoki T, Hashimoto H, Ishikawa H, Isonishi S, Arai J. New method for anticancer agent susceptibility test using dissolved oxygen meter in various types of cancer. *ASCO Proceedings of ASCO 2002*; 2: 115a.
- 3) Kimura E, Tanabe H, Yasuda M, Tanaka T, Hashimoto H, Kusakabe M (Aloca Co.), Ishikawa H. New method for anticancer agent susceptibility test using oxygen electrodes in various types of gynecological cancer. *IGCS 2002 Seoul Interna-*

tional Proceedings Division 2002; 249-53.

- 4) Matsumoto K¹⁾, Hiraiwa N¹⁾, Yoshiki A¹⁾, Ohnishi M¹⁾ (¹Riken), Kusakabe M. Tenascin-C expression and splice variant In Habu snake venom-induced glomerulonephritis. *Exp Mol Pathol* 2002; 72: 186-95.
- 5) Poirier C¹⁾, Yoshiki A¹⁾, Fujiwara K¹⁾ (¹Riken), Guenet JL (Unite Genetique Mammiferes, Inst Past), Kusakabe M. Hague (Hag). A new mouse hair mutation with an unstable semidominant allele. *Genetics* 2002; 162: 831-40.
- 6) Kiguchi K¹⁾, Ishiwata I²⁾, Iguchi M²⁾, Ishiwata C²⁾ (²Ishiwata Ob & Gy Hosp), Iwata M¹⁾ (¹St Marianna Univ), Ishizuka B, Yoshikawa H (Tsukuba Univ), Tachibana T, Hashimoto H, Ishikawa H. Establishment and characterization of a lymphoepithelial-like carcinoma cell line (HUUCLEC) derived from the human uterine cervix. *Human Cell* 2002; 15(2): 97-102.
- 7) Tabei I, Ishiwata I (Ishiwata Ob & Gy Hosp), Kyouda S, Kusakabe M, Kubo H, Ishikawa H. Transplantation and application to liver damaged rats and bio-hybrid artificial liver of ES cell derived hepatocytes. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93(Suppl): 181.
- 8) Kiguchi K¹⁾, Ishiwata I²⁾, Ishiwata C²⁾ (²Ishiwata Ob & Gy Hosp), Iwata M¹⁾, Ishizuka B¹⁾ (¹St. Marianna Univ), Yoshikawa H (Tsukuba Univ), Tachibana T, Hashimoto H, Ishikawa H. Establishment and characterization of two squamous cell carcinoma cell lines (HYVC and HMVC) derived from vulva. *Human Cell* 2002; 15(4): 207-14.
- 9) Tokieda Y¹⁾, Ishiwata I¹⁾ (¹Ishiwata Ob & Gy Hosp), Segino M²⁾, Ishikawa H, Sato K²⁾ (²Nihon Univ). Establishment of a novel method for cryopreservation and thawing of the mouse ovary. *Human Cell* 2002; 15(4): 230-7.
- 10) Matsumoto K¹⁾, Takahashi K¹⁾, Yoshiki A¹⁾, Kusakabe M, Ariga H¹⁾ (¹Riken). Invasion of melanoma in double knockout mice lacking Tenascin-X and Tenascin-C. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 968-75.
- 11) 上江洲香実(日大歯), 石川 博. 酸素電極を用いた抗癌剤の感受性試験の解析. 松戸歯学部教育・研究紀要 2002; 1: 102-15.
- 12) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 井口めぐみ¹⁾, 玉川朝治¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (¹石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ), 立花利公, 橋本尚詞, 石川 博, 佐藤嘉兵(日大). 凍結融解マウス胚盤胞からのESあるいは

EES細胞株の樹立と性状. 日本受精着床学会雑誌 2003; 20: 37-40.

III. 学会発表

- 1) 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾, 岡根夏美¹⁾ (¹石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ), 石川 博. (口演) 分化誘導したマウス ES 細胞のヌードマウス移植能と形成腫瘍の組織像. 第 54 回日本産婦人科学会学術講演会. 東京, 4 月. [日産婦会誌 2002; 54(2): 309]
- 2) 時枝由布子¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 岡根夏美¹⁾, 石渡千恵子¹⁾ (¹石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ), 佐藤嘉兵(日大), 石川 博. (口演) マウス卵巣組織片の凍結保存による卵成熟・受精能・ホルモン産生への影響. 第 54 回日本産婦人科学会学術講演会. 東京, 4 月. [日産婦会誌 2002; 54(2): 310]
- 3) 岡根夏美¹⁾, 石渡 勇¹⁾, 時枝由布子¹⁾, 石渡千恵子¹⁾ (¹石渡産婦人科病院), 木口一成(聖マリ), 石川 博. (ポスター) マウス ES 細胞の malignant transformation. 第 54 回日本産婦人科学会学術講演会. 東京, 4 月. [日産婦会誌 2002; 54(2): 547]
- 4) 上江洲香実(日大歯), 石川 博. (一般講演) 酸素電極を用いた抗癌剤の感受性試験の解析. 応用統計学会第 24 回シンポジウム—多変量解析の新展開—. 京都, 5 月.
- 5) 石渡 勇(石渡産婦人科病院), 佐藤嘉兵(日大), 石川 博. (口演) In Vitro におけるマウス 2 細胞期胚および ES 細胞からの心脈管系の発生・誘導. 第 1 回日本再生医療学会総会. 京都, 4 月. [日本再生医療学会雑誌 2002; 1(1): 102]
- 6) Ishiwata I¹⁾, Tokieda Y¹⁾, Iguchi M¹⁾, Ishiwata C¹⁾, (¹Ishiwata Ob & Gy Hosp), Kiguchi K (St Marianna Univ), Sato K (Nihon Univ), Tachibana T, Hashimoto H, Ishikawa H. (Oral) Histological features of mouse grafts produced by heterotransplantation of differentiation—induced mouse ES cells—. 20th Annual Meeting & 15th International Symposium of Japan Human Cell Society. Tokyo, Aug. [Human Cell 2002; 15(2): 39]
- 7) Yamada K, Yasuda M, Hashimoto H, Tachibana T, Suzuki N, Tanabe H, Misawa A, Ishiwata I (Ishiwata Ob & Gy Hosp), Tanaka T, Ishikawa H. (Poster) Establishment and characterization of nerve cell line derived from juvenile ovarian immature teratoma. 20th Annual Meeting & 15th International Symposium of Japan Human Cell Society. Tokyo, Aug. [Human Cell 2002; 15(2): 47]
- 8) Ishikawa H, Yasuda M, Kimura E, Tachibana T, Ishiwata I (Ishiwata Ob & Gy Hosp), Ha-

- shimoto H, Tanaka T. (Poster) Establishment of E1, E2 and progesterone secreting human granulosa cell line (JHOMS) expressing follicle stimulating hormone receptors. —special reference to oocyte growth in vitro—. 20th Annual Meeting & 15th International Symposium of Japan Human Cell Society. Tokyo, Aug. [Human Cell 2002; 15(2): 48]
- 9) Kiguchi K¹⁾, Ishiwata I²⁾, Iguchi M²⁾, Tokieda Y²⁾, Ishiwata C²⁾ (²Ishiwata Ob & Gy Hosp), Iwata M¹⁾, Koshidaka Y¹⁾ (¹St Marianna Univ), Ishikawa H. (Poster) Establishment and characterization of 2 cell lines (HYKOA, HYKOAS) derived from human ovarian mixed tumors of serous papillary adenocarcinoma and clear cell adenocarcinoma. 20th Annual Meeting & 15th International Symposium of Japan Human Cell Society. Tokyo, Aug. [Human Cell 2002; 15(2): 48]
- 10) Kiguchi K¹⁾, Ishiwata I²⁾, Tokieda Y²⁾, Iguchi M²⁾, Ishiwata C²⁾ (²Ishiwata Ob & Gy Hosp), Iwata M¹⁾, Koshidaka Y¹⁾ (¹St Marianna Univ), Ishikawa H. (Poster) Establishment and characterization of human ovarian adenocarcinoma cell line (HNOASSPC). 20th Annual Meeting & 15th International Symposium of Japan Human Cell Society. Tokyo, Aug. [Human Cell 2002; 5(2): 49]
- 11) Kiguchi K¹⁾, Ishiwata I²⁾, Tokieda Y²⁾, Iguchi M²⁾ (²Ishiwata Ob & Gy Hosp), Ishiwata C¹⁾, Iwata M¹⁾, Koshidaka Y¹⁾ (¹St Marianna Univ), Ishikawa H. (Poster) Biological properties of adenocarcinoma cell line (HAOCS) derived from metastatic foci of uterine carcinosarcoma. 20th Annual Meeting & 15th International Symposium of Japan Human Cell Society. Tokyo, Aug. [Human Cell 2002; 15(2): 49]
- 12) Tabei I, Hashimoto H, Ishiwata I¹⁾, Tokieda Y¹⁾ (¹Ishiwata Ob & Gy Hosp), Tachibana T, Akahori M, Kyouda S, Kubo H, Takahashi S-I (Tokyo Univ), Sato K (Nihon Univ), Ishikawa H. (Oral) New approach for the development of bio-hybrid typed liver equipment using rat early embryonic stem (EES) cells. 20th Annual Meeting & 15th International Symposium of Japan Human Cell Society. Tokyo, Aug. [Human Cell 2002; 15(2): 51]
- 13) 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), 木口一成 (聖マリ), 立花利公, 橋本尚詞, 石川 博, 佐藤嘉兵 (日大). (口演) 胚性幹細胞を用いた細胞療法に関する検討. 第47回日本不妊学会学術講演会. 岐阜, 10月. [日不妊会誌 2002; 47(4): 154]
- 14) 田部井功, 石渡 勇 (石渡産婦人科病院), 富田春郎, 金田利明, 橋本尚詞, 立花利公, 久保宏隆, 青木照明, 石川 博. (口演) CCl4 誘発肝障害ラットへの Embryonic Stem Cell (ES 細胞) より分化樹立した肝細胞の移植. 第102回日本外科学会定期学術集会. 京都, 4月.
- 15) Tabei I, Kubo H, Yamazaki Y, Aoki T, Hashimoto H, Ishikawa H, Isonishi S, Arai J. (Oral) New method for anticancer agent susceptibility test using dissolved oxygen meter in various types of cancer. 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Florida, May.
- 16) 田部井功, 石渡 勇 (石渡産婦人科病院), 京田茂也, 金田利明, 橋本尚詞, 立花利公, 日下部守昭 (アロカ (株)), 久保宏隆, 青木照明, 石川 博. (口演) ES 細胞より分化樹立した肝細胞の肝障害ラットへの移植およびハイブリッド型人工肝への応用. 第61回日本癌学会総会. 東京, 10月.
- 17) Tabei I, Hashimoto H, Ishiwata I (Ishiwata Ob & Gy Hosp), Tachibana T, Kyouda S, Kubo H, Yamazaki Y, Takahashi S (Tokyo Univ), Sato K (Nihon Univ), Ishikawa H. (口演) Hepatocytes derived from early embryonic stem cells (ESS) for usage in cell transplantations and bio-hybrid type liver device. 18th World Congress of Digestive Surgery. Hong Kong, Dec.
- 18) Kyouda S, Tabei I, Kaneda T, Kubo H, Hashimoto H, Yamazaki Y, Ishikawa H. (Oral) New approach to susceptibility test with metabolic anticancer drug. 18th World Congress of Digestive Surgery. Hong Kong, Dec.
- 19) 田部井功, 石渡 勇 (石渡産婦人科病院), 京田茂也, 金田利明, 橋本尚詞, 立花利公, 久保宏隆, 山崎洋次, 佐藤嘉兵 (日大), 石川 博. (ワークショップ) ES 細胞より分化樹立した肝細胞の細胞移植およびそのハイブリッド型人口肝臓への応用. 第2回日本再生医療学会総会. 神戸, 3月. [日本再生医療学会雑誌 2003; 2 (Suppl): 83]
- 20) 石渡 勇¹⁾, 玉川朝治¹⁾ (石渡産婦人科病院), 佐藤嘉兵 (日大), 石川 博. (口演) マウス EES 細胞由来胚様体からの心脈管系の形成. 第2回日本再生医療学会総会. 神戸, 3月. [日本再生医療学会雑誌 2003; 2 (Suppl): 124]

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. 骨格筋中の水の挙動

移設後の核磁気共鳴装置の再立ち上げに引き続いて、CPMGパルス発生回路とデータ記録解析システムのセットアップを行い、実験を再開した。また、データ解析システムに配列計算ソフトウェア(MATLAB)を取り入れ、測定結果をオンラインで偽スペクトルに分解して解析すること(NNLS法)を可能にした。

本年度行った実験の第一は、経神経電気刺激による収縮に伴う水成分の変動を筋筋で観るもので、水プロトンからの信号の緩和経過の差を直接評価する方法を採り入れる事によって細かい増減を検出できた。収縮に伴って各成分間で水が移動することが確認された。

第二の研究は、横緩和経過の差として検出される水成分の違いが具体的に水分子を取巻く生体高分子のどのような性質に強く左右されているかを調べるためのもので、弛緩状態のスキンドファイバーのpHを変えることにより、側鎖と水酸基のプロトンと水のプロトンとの交換を変え、横緩和経過への効果を調べた。pHは標本を浸す人工細胞内液からの信号の横緩和経過に影響したが、ファイバー内の水プロトンからの信号には顕著な効果をもたなかった。温度効果についても調べ始めている。

第三の研究は、細胞モデル溶液について溶液中の水プロトンの横緩和経過を調べたもので、本年度はアミノ酸溶液を調べた。0.4Mのグリシン溶液では骨格筋に見られる水成分のうち緩和の遅い2~3成分に相当する成分が観測された。各成分の構成比は、共存するイオンの種類と、温度によって変化した。親水性のグリシンに対して疎水性のロイシンの水溶液では成分間の水配分が温度に依存して大きく変化した。このアミノ酸水溶液での水の振る舞いは、単一成分として振舞うデキストラン水溶液での水の振る舞いと好対照を成した。デキストランとアミノ酸を共に含む水溶液についての測定を開始している。

第四の研究として、細胞内の水性状と筋ファイバーの力学特性を相関づけるための筋ファイバーの粘弾性測定を行った。床振動の除去のための除震台の選定と評価・改良と、共振を避けるための実験セッ

トアップの改良をしながらウシガエルからの硬直ファイバーについて、50から1,000Hzの周波数範囲で粘弾性測定ができるようになった。弛緩条件のファイバーは硬直ファイバーよりもずっとやわらかいので十分な再現性を得るために除震台の制御方法とセットアップの改良を重ねている。

II. 筋原線維の短縮に伴う熱測定

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

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

測定には、筋摘出後冷所で密閉し24時間放置して硬直させたウサギ筋原線維を用いた。硬直状態からカルシウムとATPにより短縮させると、短縮に関わらない大きな吸熱過程がATP混合5ms以内に観察された。この過程はタンパク溶液を用いた測定では観察されず、タンパクが高密度に存在している時には、タンパクの化学反応過程が変調することが示唆される。

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

骨格筋は、単収縮の間に強縮をさせると、強縮させた直後ではさせる前よりも約2倍程度の大きな力をだし、その後時定数約数10秒でもとにもどることが古くから知られている(Post Tetanic Potentiation)。この理由として、強縮中のカルシウム濃度上昇によりミオシン軽鎖がリン酸化され、それによる静電力変化によるミオシンロッドとの反発力増大の

結果、ミオシン頭部の可動性が増すという仮説が信じられている。この考えは、平滑筋では収縮制御の主角を演じるミオシン軽鎖が、骨格筋でも過渡収縮においては意味のある働きをしていることを主張するものとして興味深い。これを直接支持する証拠はまだない。これを検証するために、SPring 8 の放射光を用いて、ラット全筋の強縮前後の弛緩 X 線回折像の変化を記録し、同時に測定した張力増強の時間経過との相関を調べた。回折像は X 線カメラで記録し、ミオシン頭部の 14.3 nm のらせん周期由来の子午反射に着目した。強縮後の反射強度は強縮前に比べて平均で約 25% 減少し、ミオシン頭部の可動性の増大を示唆した。しかし、個々の結果をみると、強度の変化にばらつきが大きく、また、張力変化の時間経過との有意な相関もみられなかった。このことから、強縮後の強度変化には、ミオシン軽鎖リン酸化によるミオシン頭部の可動性の増大以外に、強縮にともなう筋節長の変化などの他の要素が修飾的に関与していることが予想される。そこでより直接的、定量的にミオシン軽鎖リン酸化がミオシンフィラメントに与える影響を調べるために、単一筋線維内のミオシン軽鎖を酵素によりリン酸化し、その構造変化を X 線回折で検出する実験を継続している。

IV. オルニチン脱炭酸酵素分解系の数理モデル

オルニチン脱炭酸酵素分解系 (村上安子, 松藤千弥, 化学と生物, 39, 171-176, 2001) の数理モデルをつくった。[A], [ODC], [P] をそれぞれアンチザイム, オルニチン脱炭酸酵素, ポリアミンの細胞内濃度とすると負帰還系は

$$\frac{d[A]}{dt} = \alpha[P] \dots (1), \quad \frac{d[ODC]}{dt} = -\beta[A] \dots (2),$$

$$\frac{dP}{dt} = \omega[ODC] - \delta[A] \dots (3)$$

とかける。(1) から (3) を連立微分方程式として解析的に解くと各物質の濃度は周期関数となり発散してしまう。そこで各物質が濃度に比例して分解すると考えて

$$\frac{d[A]}{dt} = \alpha[P] - k_A[A] \dots (1')$$

$$\frac{d[ODC]}{dt} = -\beta[A] - k_{Odc}[ODC] \dots (2')$$

$$\frac{dP}{dt} = \omega[ODC] - \delta[A] - k_P[P] \dots (3')$$

とかいた。(1') から (3') は、 k の値により減衰する解を持つことがわかった。

「点検・評価」

核磁気共鳴装置とパルス発生回路, データ記録・解析システムの移設後の再立ち上げは順調に運び 7 月には実験を再開することができた。昨年度までの研究結果で、骨格筋の水成分には解剖学的な水コンパートメントに加えて化学的な区分が重畳していることが示唆されていたが、今年度から開始した細胞モデルでの結果と、対応する条件での筋ファイバーの結果を対比することによって、化学的なコンパートメントの寄与を解明することが可能になる。本年度はアミノ酸溶液を温度・共存イオンを変えて調べるところまでしかきていないが、pH やデキストラン, ポリエチレングリコールのような巨大分子と混在させることによって、より現実の細胞に近いモデルでの測定が急がれる。一方、骨格筋線維内の水成分構成の違いが筋線維の力学特性 (粘弾性) に与える影響を検出する研究については、除震台の選定と実験セットアップの再立ち上げに手間取り、移設前の性能に戻す為の調整は次年度に持ち越すことになった。

X 線回折実験については、解析のためのプログラムの改良に多くの時間を費やした。しかしその成果によりデータの質が安定し、高速かつ客観的な解析が可能となった。来年度はこのプログラムを回折実験ホールに持ち込み、実験と並行して解析をできるようにしたい。

短縮中のエネルギー収支を解析するための熱測定には、硬直から短縮にいたる間のクロスブリッジへの ATP 結合, クロスブリッジの解離, フィラメントの相対的なすべりなどを各ステップごとに測定する必要があるが、本年はこの解析までには至らなかった。しかし、ATP 混合後 100 ms までの間に発熱・吸熱・発熱という経過をたどることがわかった。この経過はミオシンによる ATP 分解の素過程によって説明できる可能性がある。次年度はこの結果を短縮経過と関連させて解析を行う予定である。

また、本年度は試みとして数理モデルをオルニチン脱炭酸酵素分解系に適用した。単純な比例制御型の負帰還モデルによる系の振る舞いが実際の生化学反応系の挙動をどこまで表現しうるか、可能性を探った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yagi N, Horiuti K, Takemori S. Effects of inorganic phosphate on cross-bridge behavior after photorelease of ATP in permeabilized cells of rat

III. 学会発表

- 1) 八木直人 (SPring-8/JASRI), 山口真紀. 筋収縮開始時の細いフィラメントの構造変化の時間変化. 日本生物物理学会第 40 回年会. 名古屋, 11 月.
- 2) 木村雅子, 竹森 重. 収縮に伴う骨格筋内水プロトンの NMR 横緩和経過の変化. 日本生物物理学会第 40 回年会. 名古屋, 11 月.
- 3) 竹森 重, 山口真紀, 加藤直樹, 湯川充人, 佐藤伸孝. 骨格筋スキンドファイバーの機能と関連するフィラメント格子内水性状. 日本生物物理学会第 40 回年会. 名古屋, 11 月.
- 4) 山口真紀, 木村雅子, 竹森 重, 馬詰良樹, 川崎成朗, 高橋朋子, Hoh Joseph (シドニー大), 八木直人 (高輝度光科学研究センター). 肉食動物に発現する 'superfast' ミオシンフィラメントの構造と機能. 第 80 回日本生理学会大会. 福岡, 3 月.

生 理 学 講 座 第 2

- 教 授 : 栗原 敏 心筋の興奮収縮連関・
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

生理学講座第 2 の主要研究テーマは、心筋および骨格筋の興奮収縮連関である。

I. 心筋の興奮収縮連関に関する研究

1) マウス心室筋の興奮収縮連関

マウス左室乳頭筋に Ca^{2+} 感受性発光蛋白エクオリンを圧注入し、細胞内 Ca^{2+} 濃度変化 (Ca^{2+} トランジェント) と張力を同時記録した。マウス心室筋は、他種動物 (ラット, ラビット, フェレット) の心筋に比べて最大張力と Ca^{2+} 感受性が低かった。マウス心室筋の収縮蛋白系の性質が他動物種と異なっている可能性がある。

2) マウス心室筋におけるアドレナリン受容体刺激効果

マウス心室筋にアドレナリン α_1 受容体刺激薬を作用させアドレナリン作動性神経による調節機構を調べた。 α_1 受容体刺激薬は Ca^{2+} トランジェントと張力を濃度依存性に減少させた。 Ca^{2+} トランジェントと張力のピークの関係から、収縮蛋白系 Ca^{2+} 感受性の低下が示唆された。これらは他動物種における効果と異っており、protein kinase C (PKC) を介している可能性が示唆された。

3) 遺伝子変異マウスの心筋を用いた研究

α -myosin heavy chain promoter を用いて筋小胞体 Ca^{2+} ポンプ蛋白 (SERCA2a) を心筋に特異的に過剰発現するマウス (transgenic mouse, TG) を作製した (大阪大学大学院医学研究科との共同研究)。TG マウスの心筋は正常マウス (non-transgenic mouse, NTG) に比較して、単収縮時の Ca^{2+} トランジェントと張力のピーク値はいずれも高値を示した。また、 Ca^{2+} トランジェントと張力の時間経過は共に TG で短縮していた。心筋の収縮力を顕著に低下させるアシドーシスでは、NTG では張力がコントロールの 25% まで低下するのに対し、TG マウスでは 50% までしか低下しなかった。また、アシドーシスからの張力の回復も、NTG に比較して TG の方がよかった。SERCA2a 過剰発現心筋では、細胞

内 Ca^{2+} が収縮蛋白系に十分に供給されるので、アシドーシスにおける張力低下が軽減するものと考えられる。

4) スキンド心筋標本を用いた急速冷却誘発 Ca^{2+} 放出に関する研究

急速冷却によって心筋筋小胞体 (SR) 内の全ての Ca^{2+} が放出されるか否かを検討した。フェレット右室乳頭筋の細束スキンド標本をガラス毛細管内に半固定し 2 分間の Ca^{2+} -loading 後、fluo-3 を用いて急速冷却および 50 mM カフェインによって、SR からガラス毛細管中に放出された Ca^{2+} 濃度を測定した。急速冷却によって $3.15 \pm 0.46 \mu\text{M}$ ($n=5$) の Ca^{2+} が放出され、それに続くカフェイン投与では、 $2.39 \pm 0.62 \mu\text{M}$ の Ca^{2+} が放出された。しかし、同様の Ca^{2+} 取り込み後、急速冷却を行わず直接カフェインを作用させた場合は、 $7.31 \pm 0.91 \mu\text{M}$ の Ca^{2+} が放出され上記の値を上回った。この理由の 1 つとして、筋小胞体内の Ca^{2+} 含量が少ない場合は高濃度カフェインによっても全量が放出されないことが推測された。急速冷却による Ca^{2+} 放出率は $44.7 \pm 1.7\%$ であった。

5) 心筋の分化機構に関する研究

心筋分化能を有する P19CL6 幹細胞を、分化誘導試薬で処理すると 10, 12 日目に少数の細胞が拍動を開始し、日数の経過と共に、拍動細胞数が増加した。単位時間あたりの拍動数は細胞によって異なるが、異なる細胞同士がギャップ結合を形成すると細胞集団として一定のリズムで拍動した。今後は、拍動開始前後における興奮収縮連関機構を比較検討する。

II. エクオリンの Ca^{2+} 濃度-発光関係に関する研究

1) 陰イオンの影響

心筋スキンド標本では (-) 塩基としてメタンスルホン酸を用いるので、塩素イオンまたはメタンスルホン酸を用いた場合のエクオリンの Ca^{2+} 濃度-発光関係を測定した。上記の 2 種の陰イオンを用いた場合の較正曲線に有意差はなかった。

2) 急速冷却用の溶液中の混入 free Ca^{2+} 濃度の測定

急速冷却によって SR から Ca^{2+} が放出される機序は十分に解明されていない。急速冷却に用いる溶液中の Ca^{2+} 混入が多いと Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 放出 (CICR) が生じるので、CICR と急速冷却誘発 Ca^{2+} 放出とを区別できない。そこで混入 Ca^{2+} を測定した。混入 Ca^{2+} は 10^{-8} M レベルの低濃度であることがわかった。

III. 骨格筋の興奮収縮連関初期過程に関する研究

1) 筋小胞体からの Ca^{2+} 放出停止機序に関する研究

哺乳類の骨格筋細胞では、カフェインは CICR を促進することによって SR から持続的に Ca^{2+} を放出させる。しかし、パッチクランプ法で電圧固定した細胞は、カフェイン拘縮中に 0.5 秒以上脱分極すると、引き続き再分極により Ca^{2+} 放出が直ちに停止する (RISC: repolarization-induced stop of caffeine-induced Ca^{2+} release)。RISC と類似した現象が生理的条件下で観察されるかどうかを検討するため、培養骨格筋細胞に Ca^{2+} 感受性蛍光色素 fluo-3 を負荷し、フィールド刺激で活動電位によって Ca^{2+} 放出を起こした。10-20 mM のカフェイン投与により SR から Ca^{2+} が放出され、細胞内 Ca^{2+} 濃度が持続的に増加したが、20 Hz の強縮刺激を 3-5 秒間与えた直後に $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は静止レベルに戻った。以上の結果から、脱分極 (活動電位) もしくは、それに伴う Ca^{2+} 放出が一定時間以上持続すると CICR が強く抑制されることが示唆された。

2) T-管膜の電気的興奮が筋小胞体の Ca^{2+} 放出を誘起する分子メカニズム

これまで培養骨格筋細胞をコルヒチン処理した myoball を対象に実験を進めてきた。コルヒチン処理の利点は細胞骨格が破壊されるため、カフェイン投与による細胞の傷害が軽減されることである。コルヒチン処理細胞を電子顕微鏡で観察して T-SR junction の形態に変化がないことを確認したので、今後、興奮収縮連関の研究対象になることを確認した。

「点検・評価」

本年度は大学 1 号館への引越しがあり、研究活動が一部遅延した。心筋の興奮収縮連関に関する研究はマウスの心筋に対するアドレナリン受容体刺激のメカニズムの解明、心筋の急速冷却誘発 Ca^{2+} 放出機構、心筋の興奮収縮連関に関係する微細構造と機能の発達に関する研究を行い、それぞれ進展が見られた。マウスは遺伝子改変動物として汎用されているが、基本的な性質は十分に解明されていない。アドレナリン受容体刺激効果の発現機序の解明と共に今後の重要な研究課題である。

骨格筋、心筋における筋小胞体からの Ca^{2+} 放出機序を培養細胞を対象に検討しているが、研究の進捗を急ぎたい。

論文として発表予定のものが準備中であるが、進捗が遅いことを反省している。

教育では基礎医科学 II の講義の一部，研究室配属，症候学演習，機能系実習の生理学実習を担当した。基礎医科学 II 総合試験委員会にも協力した。また，看護学科の講義，慈恵看護専門学校，青戸看護専門学校の講義を担当した。

月 2 回行われている抄読・研究報告会は，生理学講座第 2，宇宙航空医学研究室，総合医科学研究センター・神経生理学研究室，分子細胞生物学研究室が合同で行われ，研究の連携を図る上でも，また，大学院生の指導の上からも有効に機能している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yagi N (Tohoku Univ), Saeki Y (Tsurumi Univ), Kiyota H (Nippon Sport Science Univ), Kurihara S. Radial mass transfer of cross-bridges in a tetanized ferret heart muscle. *Pflugers Arch* 2002; 444: 38-42.
- 2) Mio Y, Fukuda N, Kusakari Y, Tanifuji Y, Kurihara S. Bupivacaine attenuates contractility by decreasing sensitivity of myofilaments to Ca^{2+} in rat ventricular muscle. *Anesthesiology* 2002; 97 (5): 1168-77.
- 3) Hongo K, Kusakari Y, Kawai M, Konishi M (Tokyo Med Univ), Kurihara S, Mochizuki S. Use of tetanus to investigate myofibrillar responsiveness to Ca^{2+} in isolated mouse ventricular myocytes. *Jpn J Physiol* 2002; 52: 121-7.
- 4) Kusakari Y, Hongo K, Kawai M, Konishi M (Tokyo Med Univ), Kurihara S. The mechanism of increasing Ca^{2+} responsiveness by α_1 -adrenoceptor stimulation in rat ventricular myocytes. *Jpn J Physiol* 2002; 52(6): 531-9.

III. 学会発表

- 1) Tanaka E, Kurihara S. Intracellular Na^+ facilitates the caffeine- and Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release in skinned ferret cardiac muscles. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [*Circ J* 2002; 66 (Suppl. I): 351]
- 2) Hirano S, Kusakari Y, Hongo K, Kurihara S. Effects of adrenergic stimulation on the Ca^{2+} transients and tension in mouse left ventricular papillary muscles. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [*Circ J* 2002; 66 (Suppl. I): 814]
- 3) Kusakari Y, Hirano S, Hongo K, Kurihara S.

Possible mechanisms in different effects of α -adrenoceptor stimulation in rat and mouse myocardium. Gordon Research Conference. Connecticut, Aug.

- 4) 平野周太，草刈洋一郎，本郷賢一，栗原 敏. マウス左室乳頭筋の細胞内 Ca^{2+} と収縮張力に対するアドレナリン刺激の効果. 第 119 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 5) Kusakari Y, Hirano S, Hongo K, Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Regulation of Ca^{2+} handling and tension development by adrenoceptor stimulation in mammalian cardiac muscles. Japanese Section of the International Society for Heart Research. Yamagata, Oct. [*J Mol Cell Cardiol* 2002; 34(10): A11]
- 6) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Measurement of Ca^{2+} sensitivity in rat ventricular muscles in isotonic contraction. Japanese Section of the International Society for Heart Research. Yamagata, Oct. [*J Mol Cell Cardiol* 2002; 34(10): A21]
- 7) 草刈洋一郎，平野周太，本郷賢一，中山博之¹⁾，大津欣也¹⁾(¹阪大)，栗原 敏. 生理的・病態生理的状態での Ca^{2+} による心筋の収縮調節機構. 第 80 回日本生理学会大会. 福岡, 3 月.
- 8) 田中悦子，栗原 敏. 心筋小胞体の急速冷却誘発 Ca^{2+} 放出における Ca^{2+} の役割. 第 80 回日本生理学会大会. 福岡, 3 月.
- 8) 平野周太，草刈洋一郎，本郷賢一，栗原 敏. マウス心室筋 α_1 受容体刺激による陰性変力作用の細胞内メカニズム. 第 80 回日本生理学会大会. 福岡, 3 月.
- 9) 草刈洋一郎，本郷賢一，平野周太，中山博之¹⁾，大津欣也¹⁾(¹阪大)，栗原 敏. 筋小胞体 Ca ポンプ過剰発現マウスにおけるアドレナリン β 受容体刺激時の Ca 動態と張力発生. 第 80 回日本生理学会大会. 福岡, 3 月.
- 10) 福田紀男. 心筋の長さ-張力関係のメカニズム: connectin/titin の役割. 第 80 回日本生理学会大会. 福岡, 3 月.
- 11) 須田憲男. 強縮させている骨格筋が随意的に速やかに弛緩される分子メカニズム. 第 80 回日本生理学会大会. 福岡, 3 月.
- 12) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Modulation of L-type Ca^{2+} channel influences the Ca^{2+} affinity of troponin-C through the cross-bridge formation in ferret ventricular muscles. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [*Circ J* 2003; 67: OE-195]
- 13) Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Shorten-

ing-dependent change of the decay time of the Ca^{2+} transient in ferret ventricular muscles. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2003; 67: OE-063]

- 14) Hongo K, Kusakari Y, Hirano S, Kurihara S, Otsu K¹⁾, Nakayama H¹⁾ (¹Osaka Univ), Mochizuki S. Beta-adrenergic stimulation failed to regulate intracellular Ca^{2+} concentration and isometric tension in SERCA2a overexpressing Heart. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2003; 67: OE-062]
- 15) Nakayama H¹⁾, Otsu K¹⁾, Yamaguchi O¹⁾, Nishida K¹⁾, Kusakari Y, Hongo K, Higuchi Y¹⁾, Kashiwase K¹⁾, Hikosoh S¹⁾, Takeda T¹⁾, Toyofuku T¹⁾, Matsumura Y¹⁾, Kurihara S, Tada M¹⁾, Hori M¹⁾ (¹Osaka Univ). Cardiac-specific overexpression of a high Ca^{2+} affinity mutant of cardiac Ca^{2+} ATPase attenuates in vivo pressure overload cardiac hypertrophy. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2003; 67: FRS-185]

V. その他

- 1) 栗原 敏, 本郷賢一. 心筋の収縮調節機構. 平成13年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告集. 吹田: 国立循環器病センター; 2002. p. 23.
- 2) 栗原 敏. 心臓における興奮伝播収縮連関に関する分子生理学的研究・④ 収縮の異常とその病態. 平成13年度がん・心臓病の基礎的研究事業報告書. 東京: (財) 車両競技公益資金記念財団; 2002. p. 51-3.

生化学講座第1

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

研究概要

I. がんの生化学

1. 多剤耐性克服のための研究

1) 独自に開発した高分子化アドリアマイシンの細胞内 active adducts を解析した結果からアドリアマイシン (DXR) のパートナーとして選択したグルタチオン (GSH) 結合 DXR (GSH-DXR) は DXR に比較し約 1000 倍強いアポトーシス誘導効果を発揮し, しかもこの複合体は多くの癌に高発現し, MRP 関連多剤耐性にも深く関与する分子の Glutathione S-transferase P1-1 (GST-P) の活性中心を標的として強く分子相互作用することが GST-P の活性中心にアミノ酸 1 残基変異を導入した mutant GST-P (W38H/GST-P, C47S/GST-P) の発現細胞の研究から判明した。この結果をもとに本年度はさらに進展があり本剤誘導のアポトーシスは JNK 活性化を介してミトコンドリア経路 (ミトコンドリア膜電位の消失, ミトコンドリアから細胞質への cytochrome c 放出, caspase-9 活性化) のアポトーシスとみられた。また, 引き金となる JNK 活性調節に GST-P の JNK への結合および GST-P 酵素活性が深く関わっていることを, C 末端変異導入および活性中心変異導入 GST-P を用いて明らかにした。また, 細胞への GSH-DXR 処理はカルシウム依存性蛋白分解酵素カルパイン活性の内在性の阻害物質カルパスタチン発現レベルを低下させアポトーシスを強く誘導することが, カルパスタチン cDNA 導入細胞で示唆された。

2. 生体内ユビキチン化蛋白質の生物学的研究

神経変性疾患, 脳虚血などの細胞ストレス負荷後の変化や一部の悪性腫瘍の病変部位ではユビキチン化蛋白質が蓄積し病態への関与が推定されている。そこで, 生体内ユビキチン化蛋白質を網羅的に精製・同定するための方法を確立した。本法を用いユビキチン化蛋白質を解析したところ, 現在までにいくつかの標的蛋白質候補が見出され, これらの生物学的意義の解明を行っている。また, 昨年に引き続き細胞分裂関連遺伝子のサイレンシングなど多岐に

渡り関与しているヒストンのユビキチン化は不明な点が多く培養白血病細胞を用いた研究と、出芽酵母の組換え蛋白質を用いた生化学的解析により研究を進めている。培養細胞を用いた研究ではある条件下でユビキチン化ヒストン H2A のみならずユビキチン化されていない native ヒストン H2A でも限定分解がみられ、この現象は、ホルボールエステルやレチノイン酸の添加で変動した。この断片の分取、アミノ酸配列の決定等関与プロテアーゼの特定詳細な解析を行っている。一方、組換え蛋白質を用いた研究では、ヒストンのマルチユビキチン化におけるヒストンシャペロン、NAP-1 の阻害効果をさらに検討するため数種の変異体導入実験を行い NAP1 分子の C 末端領域の機能に注目した。

II. 細胞運動・細胞内蛋白・輸送とカルパイン

Epidermal growth factor receptor (EGFR) の internalize, lysosomal degradation ・細胞の運動関連分子種制御へのカルパインの関与をみるため human EGFR 遺伝子導入細胞の作製を行っている。

III. その他

肝由来糖蛋白質糖鎖合成にみられる癌性変倚解析を肝細胞癌 HepG2 細胞, FLC7 細胞で行っている。また、進行性運動神経変性疾患の筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 患者血清中 IV 型コラーゲン濃度は病歴が長くなるにつれて高まる事が以前の研究から判明し、この変動が今回の検討から IV 型コラーゲン等の細胞外マトリックス発達因子の TGF- β 1 血中濃度上昇と一致した。

「点検・評価」

本年度も昨年度につづき多剤耐性をクリアできる臨床利用可能な薬剤の性質を確立するための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、ユビキチン化蛋白質の解析も新しいコンセプトのもと開始された。ユニークな発想と展開であるが医学への応用を視野に入れた展望と主導性の発揮そして今後の方向づけが必須である。また、臨床治療での治療法ふるい分けのための貴重な指標となる可能性と発癌機構への関与が考えられる白血病に特異的に発現するユビキチン化ヒストン H2A 断片化は新たに認められた native H2A の限定分解の可能性も含め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、本年以降もカルパインというあま

り生体内での基質や機能のわかっていない酵素が多くの生命現象にかかわることを研究の一テーマとしていきたい。昨年度と比較しほとんど進展のない研究もあり、次年度の一層の努力が必要と思われる。教育面では、主に、2 年生そして 3 年生の一部にかかわっている。従来の生化学講義の 1/3 を対象に少人数教育の手法を取り入れた演習形式を実施した結果、生化学 1, 2 両講座の教員に多大な負担をかけたが教育効果判定にはまだ時間がかかると思う。両講座とも新しい試み、実習を含め多くの時間をこれに傾注した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Searashi Y, Yamauchi M, Sakamoto K, Ohta M, Asakura T, Ohkawa K. Acetaldehyde-induced growth retardation and micro-heterogeneity of the sugar chain in transferrin synthesized by HepG2 cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 32S-7S.
- 2) Takagi M, Yamauchi M, Takada K, Ohkawa K. Serum ubiquitin-protein conjugates in normal subjects and patients with alcoholic liver disease: immunoaffinity isolation and electrophoretic mobility. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1692-6.
- 3) Iwahori T, Matuura T, Maehashi H, Sugo K, Saito M, Hosokawa M, Chiba K, Masaki T, Aizaki H, Ohkawa K, Suzuki T. CYP3A4 inducible model for *in vitro* analysis of human drug metabolism using a bioartificial liver. *Hepatology* 2003; 37: 665-73.
- 4) Houi K, Kobayashi T, Kato S, Mochio S, Inoue K. Increased plasma TGF- β 1 in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 299-301.

III. 学会発表

- 1) 岩堀 徹, 松浦知和, 大川 清, 細川正清, 千葉 寛, 相崎栄樹, 鈴木哲朗, ラジアルフロー型バイオ人工肝臓を用いたヒト薬物代謝解析モデルの開発. 第 38 回日本肝臓学会総会. 大阪, 5 月.
- 2) Takada K, Ohkawa K, Wada K (Natl Cent Neurol Psychiatr), Ohtaki H¹⁾, Shioda S¹⁾ (Showa Univ). Direct identification of ubiquitin-protein conjugates accumulated in post-ischemic reper-fused brains. FASEB Summer Research Conference: Amyloids and Other Abnormal Protein Folding processes. Colorado, June.
- 3) 朝倉 正, 青木勝彦, 柴田俊一, 南 次郎, 大川 清,

- 酒井正春(北大), 塚田 裕(SRL). グルタチオン結合ドキソルビシンはGST-P 基質結合部位への結合による酵素阻害が抗腫瘍効果を増強する. 第18回日本DDS学会大会. 札幌, 6月. [Drug Delivery syst 2002; 17: 256]
- 4) 朝倉 正, 柴田俊一, 柴崎敏昭(共薬大), 酒井正春(北大), 塚田 裕(SRL). Glutathione-doxorubicin 複合体のGST-P阻害によるc-Jun N-terminal kinase 活性化を介したアポトーシス誘導. 第61回日本癌学会総会. 東京, 10月. [Jpn J Cancer Res 2002; 93(Suppl): 162]
- 5) 南 次郎, 高田耕司, 青木勝彦, 柴田俊一, 薄井紀子, 大川 清. 急性単球性白血病細胞 THP-1 におけるヒストン H2A の免疫化学的解析. 第61回日本癌学会総会. 東京, 10月. [Jpn J Cancer Res 2002; 93: 306]
- 6) 石橋由朗, 高田耕司, 薄葉輝之, 田代健一, 柏木秀幸, 岩淵秀一, 羽生信義, 浦島充佳, 青木照明. 大腸癌における組織内ユビキチン値の意義. 第61回日本癌学会総会. 東京, 10月. [Jpn J Cancer Res 2002; 93: 371]
- 7) 高田耕司, 青木勝彦, 高橋沙夜子, 大滝博和¹⁾, 塩田清二²⁾(¹昭和大), 和田圭司(国立精神・神経セ), 大川清. 脳内ユビキチン化蛋白質の網羅的解析-虚血再還流はなにをもたらすのか. 第75回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学 2002; 74: 1015]
- 8) 笹川敦子¹⁾, 朝倉 正, 柴田俊一, 祭 友昭, 柴田敏昭¹⁾(共薬大), 塚田 裕(SRL), 大川 清. グルタチオン結合アドリアマイシン誘導アポトーシスにおけるc-Jun N-terminal kinase の関与. 第75回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学 2002; 74: 924]
- 9) 朝倉 正, 笹川敦子¹⁾, 祭 友昭, 青木勝彦, 柴田俊一, 柴崎敏昭¹⁾(共薬大), 酒井正春(北大), 塚田 裕(SRL), 大川 清. グルタチオン結合アドリアマイシンのGST-P阻害によるc-Jun N-terminal kinase 活性化調節機構. 第75回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学 2002; 74: 924]
- 10) 南 次郎, 高田耕司, 青木勝彦, 柴田俊一, 小林正之, 大川 清. ヒストン H2A 抗体を用いた核内蛋白質の解析-分化誘導に伴う変化. 第75回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学 2002; 74: 738]
- 11) 小坂 仁¹⁾, 王 玉来¹⁾, 佐藤野衣¹⁾, 節家恵理子¹⁾, 安田理人¹⁾, 工藤佳久(東薬大), 高田耕司, 野田百美(九大), 和田圭司¹⁾(国立精神・神経セ). 脱ユビキチン化酵素による新たなユビキチン代謝制御. 第75回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学 2002; 74: 937]
- 12) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起. ニホンウズラ (*Coturnix japonica*) の羽装突然変異 Dominant black および Pansy における Mc1r 塩基配列多型解析. 第74回日本遺伝学会総会. 福岡, 10月.
- 13) 和田あづみ, 都築政起, 西村正彦, 渡辺直熙, 大川清. *Mus musculus molossinus* ならびに *Phodopus campbelli* を育種素材として用いた新規実験用系統の開発. 第119回成医学会総会. 東京, 10月.
- 14) 前橋はるか, 松浦知和, 斉藤勝也, 政木隆博, 大川清, 岩堀 徹, 鈴木哲朗. 3次元培養ヒト肝細胞癌株 FLC-5 における PXR・RXRa 複合体の検討. 第13回日本レチノイド研究会. 東京, 11月.
- 15) 青木勝彦, 高田耕司, 南 次郎, 大川 清. ヒストンシャペロン NAP-1 はコアヒストンのユビキチン化を阻害する. 第25回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 16) 和田あづみ, 一柳亜希, 西村正彦, 大川 清, 都築政起. *Phodopus campbelli* から育成された近交系; PMI の特性解析—PMI および別種ハムスターを用いた mtDNA 部分塩基配列多型解析. 第76回関西実験動物研究会. 京都, 12月.
- 17) 村上安子, 棚橋伸行(NEDO), 高田耕司, 村井法之, 松藤千弥. 無細胞抽出液中におけるアンチザイムの分解. 日本ポリアミン研究会第18回研究発表会. 東京, 2月. [抄録集: 27]
- 18) 南 次郎, 高田耕司, 青木勝彦, 大川清白血病細胞の分化誘導に伴うヒストン H2A のプロセッシング第55回日本動物学会関東支部総会. 東京, 3月.
- 19) 高橋沙夜子, 小林哲也¹⁾, 町田武生¹⁾(埼玉大), 大滝博和²⁾, 塩田清二²⁾(昭和大), 大川 清, 高田耕司. マウス脳水溶性画分に存在する低分子量ユビキチンタンパク質複合体の同定. 第55回日本動物学会関東支部総会. 東京, 3月.
- 20) 山東 俊¹⁾, 松永 透¹⁾, 小林 健¹⁾, 高田耕司, 岩室洋一¹⁾(東邦大). ゼノパスの変態とユビキチン化タンパク質について. 第55回日本動物学会関東支部総会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 高田耕司. ExPASy Proteomics tools, ENZYME, BRENDA. 磯合 敦, 石川 淳. バイオデータベースとウェブツールの手とり足とり活用法. 東京: 羊土社; 2003. p. 126-32, 191-2.

V. その他

- 1) 大川 清. 日本私立学校振興・共済事業団 高度化推進特別経費「新技術開発研究」ラジアルフロー型バイオアクターによる人工肝の開発と応用. 2002.

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：松藤 千弥 生化学・分子生物学

研究概要

I. アンチザイムの翻訳フレームシフトの分子機構

1. フレームシフト信号配列の解析

アンチザイムの発現とポリアミンによる誘導には、高等動物では他に例のない+1 翻訳フレームシフトが必要である。われわれはこの現象の分子機構をアンチザイム 1 (AZ1, 全身に発現しているアンチザイムファミリーの主要メンバー) を対象として解析し、フレームシフトに必要な mRNA 信号配列として UGA 終結コドンやフレームシフト部位下流のシュードノット構造を同定してきた。今回は上流のフレームシフト促進配列を詳細に検討した。その結果、シフト部位の 3~6 コドン上流の 12 塩基からなる配列 5'-CCG GGG CCU CGG-3' が最も重要なコア配列要素であり、欠失や置換によりシフト効率が 5 分の 1 以下に減少することを明らかにした。この配列要素の効果にはシフト部位との間隔が重要であり、レトロウイルスなどの-1 フレームシフトには効果がないことが判明した。またコア配列は RNA の高次構造としてはたらくのではなく、リボソームなどの翻訳装置と相互作用することが示唆された。

2. 分子遺伝学的解析

アンチザイムの翻訳フレームシフトに関与する因子群の網羅的な検索を目的として、AZ1 フレームシフト依存的に発現する指示遺伝子 (*URA4*, *CANI*) を分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* のゲノム上に組み込み、フレームシフト効率に呼応した致死性を示す変異株を作成した。この株に分裂酵母ゲノムライブラリーを導入し、選別用培地 (5-フルオロオト酸またはカナバニン培地) 上で生育相補する変異体を選択する方法により、フレームシフト効率に関与する因子の網羅的な遺伝学的スクリーニングを行っている。また翻訳因子に焦点をあてた遺伝学的解析のため、種々の翻訳関連遺伝子に変異を導入し、上述のスクリーニング系を用いてフレームシフト効率に変化した変異体の分離を試みている。

3. 高度好熱菌由来分岐型ポリアミンの効果

高度好熱菌由来四級アンモニウム Tetrakis (3-aminopropyl) ammonium (Taa) は無細胞翻訳系でアンチザイムのフレームシフトを抑制することを

前年度までに明らかにした。本年度は培養 CHO 細胞発現系における Taa の効果を検討した。培地に添加した Taa はポリアミン輸送系により時間依存性に細胞に取り込まれたが、アンチザイムフレームシフトに対してはほとんど効果がなかった。試験管内と細胞内で Taa の効果に差が生じたのは、Taa が細胞内の内在性ポリアミン濃度に影響を与えたためと考えられる。また Taa は弱いオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) 抑制作用を示すとともに細胞増殖を阻害した。

4. 大腸菌における翻訳フレームシフトの解析

翻訳フレームシフトは 1 つの遺伝子から複数の発現産物をもたらすことによりプロテオーム拡大の要因になりうる。しかし翻訳フレームシフトの全体像は下等モデル生物においても未だ明らかではない。そこでわれわれはフレームシフトを引き起こす配列の網羅的検索のモデル系構築を試みた。UGA コドン周辺のランダム配列ライブラリーより、大腸菌発現系において+1 フレームシフトを引き起こす配列をスクリーニングした。その結果、UGA コドンに隣接する 20 塩基をランダム化した配列の約 0.1% が有意のフレームシフトを引き起こした。またアンチザイムのフレームシフト機構の研究過程で、AZ1 フレームシフト信号配列が翻訳中の大腸菌リボソームを最大で 8 塩基 5' 側にシフトさせることを、発現産物の質量分析とアミノ酸配列解析により見出した。この現象はリボソームの翻訳フレーム維持に関するこれまでの概念を覆すもので、その機構解析を計画している。

5. 翻訳フレームシフトを標的とした抗 HIV 薬の開発

翻訳フレームシフト研究の一環として、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スクリーニングを引き続き実施した。本年度新たに微生物化学研究所から供給された約 1,500 の微生物培養液について、指示遺伝子発現系を組み込んだ CHO 細胞発現系で検定し、陽性検体 3 試料を得た。これらに加え、前年度までに得られた 9 個の陽性試料から有効成分の単離精製と構造解析を行ったが、現在まで HIV のフレームシフトに特異的な活性の単離には成功していない (微生物化学研究所・村岡靖彦博士との共同研究)。微生物以外の天然物や、リボソームを標的とする Oxazolidinones 誘導体などに対象を拡大してスクリーニングを実施している。

II. アンチザイム 2 のリン酸化

AZ2 は全身に発現するアンチザイムのアイソ

フォームであり、AZ1よりも発現量は少ないが進化的保存性が高いことからAZ1とは異なる機能を担うことが推測される。前年度に見出したAZ2のリン酸化について、リン酸化酵素と標的残基を検討した。予測アルゴリズムによってカゼインキナーゼII (CKII) の標的部位と予測された3個のセリン残基 (S91, S170, S186) のアラニン置換体を用いて、細胞内ラベル解析、およびグルタチオンS-トランスフェラーゼ融合タンパク質のCKIIによる試験管内リン酸化解析を行った。その結果AZ2のS186がCKIIによるリン酸化を受けることを明らかにした。

III. ノックアウトマウスを用いたアンチザイムの生物学的意義の解析

1. AZ1 ノックアウトマウス胎生致死の解析

AZ1のホモ欠損体胎仔は遺伝背景に応じた部分致死性を示し、C57BL/6 遺伝背景では胎生後期(胎生14.5~18.5日)までにほとんどが死亡する。この際に認められる肝低形成の機序を詳細に検討した。組織学的解析ならびにFACS解析により、胎生12.5~13.5日では肝構成細胞のうち赤芽球系細胞が減少し、この変化はアポトーシスを伴うことが明らかになった。また胎生14.5~15.5日では末梢血で未成熟な赤芽球細胞の増加を伴う貧血を認めた。これは、AZ1を介したポリアミン制御の破綻が、胎仔肝の二次造血、特に赤血球系造血細胞の分化に影響を与えたものと推測され、その分子機序、特に転写後制御に着目して解析を進めている。

2. AZ1, AZ2 二重ノックアウトマウスの解析

すでにAZ1, AZ2 二重欠損体が胎生致死となることを認めていたが、胎仔解析によって死亡時期を検討した。その結果、胎生10.5日には全身の発生遅延が認められ、胎生15.5日までに全例死亡することが明らかになった。形態学的変化はAZ1 単独欠損体より早期に認められ、特に肝臓における二次造血開始前に始まることから、AZ1, AZ2 二重欠損体の死因はAZ1 単独欠損体とは異なると結論された。

IV. アンチザイムインヒビターの生理機能の解析

アンチザイムインヒビター(AI)は、ODCに高い相同性を有するが触媒活性のないODCファミリータンパク質であり、アンチザイムに強く結合することにより26SプロテアソームによるODC分解を阻害する。われわれは、細胞内AIの動態解析や組換えタンパク質の試験管内解析により、AIの分解はアンチザイムで促進されないこと、AIは増殖刺激に応答してODCに先だてて誘導されることを明らかにし

てきた。今回、細胞内におけるAIの役割を検討するため、AI cDNAを誘導可能な発現ベクターに組み込み、ラット肝がん由来HTC細胞に強制発現させた。AIの発現はアンチザイム/ODC比を減少させることによってODC安定化をもたらした。またAIは、パルスラベル実験においてODC合成を促進する一方、試験管内のODC合成には効果がないことから、合成直後の単量体ODCを安定化させることが示唆された。さらに、AIの発現は細胞外からのポリアミンの取り込みを促進した。以上よりAIはポリアミンの正の調節因子として生理的役割を有することが強く示唆された。

「点検・評価」

1. 教育

生化学講座第1とともに担当した2年生基礎医科学IIの機能系実習(生化学)では、マウス皮膚チロシナーゼ欠損に関するテーマに、インターネットを活用して行うバイオインフォマティクスの内容を大幅に盛り込んだ。これにより、自主学習を最大限に促すことができた。ひとつのテーマを5日間にわたって探求するこの実習は、本学医学科の問題指向型・参加型カリキュラムの中でも特異な位置を占めていると考えている。今後は新しい大学一号館の教育設備を活用していっそうの成果をあげていきたい。また本講座のメンバーは、基礎医科学I(分子から生命へ)と研究室配属(医学研究)の講義、臨床基礎医学(症候学演習)および研究室配属の各カリキュラムを担当し、教育目標の達成に努力した。

2. 研究

本年度は論文発表の数は少なかったが、講座内の研究の多くが発表間近の段階を迎えている。またそれ以外の研究も、アンチザイムの翻訳フレームシフトの分子機構と、アンチザイムを介する制御系の生物学的意義の解明という二大目標に向けて着実な進展が得られた。松藤は、本年度から文部科学省科学研究費特定領域研究「RNA情報発現系の時空間ネットワーク」に計画研究代表者として参加し「翻訳リコーディング制御」の課題を担当する。本研究費による設備品、生体高分子用質量分析装置(島津製作所製AXIMA-CFR)は翻訳などの遺伝子発現研究にはもちろん、種々のプロテオミクス研究に活用されることが期待される。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hascilowicz T, Murai N, Matsufuji S, Mura-

kami Y. Regulation of ornithine decarboxylase by antizymes and antizyme inhibitor in zebrafish (*Danio rerio*). *Biochim Biophys Acta* 2002; 1578: 21-8.

III. 学会発表

- 1) Chattopadhyay MK (NIDDK, NIH), 松藤千弥, 分裂酵母におけるポリアミン依存性アンチザイムフレームシフト測定系. 第4回日本RNA学会年会. つくば, 7月. [講演要旨集2002: 49]
- 2) 村井法之, 松藤千弥. (ポスター発表)アンチザイム1,2の細胞内局在. 第119回成医会総会. 東京, 10月.
- 3) 松藤千弥. (シンポジウム)アンチザイムフレームシフト制御におけるポリアミン認識. 第75回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学2002; 74: 668]
- 4) 大城戸真喜子, 孟 興麗, 村上安子, 杉谷善信¹⁾, 山中ひとみ¹⁾, 野田哲生^{1,2)} (1)癌研, (2)東北大), 松藤千弥. (ポスター・口頭発表) アンチザイム1ノックアウトマウスにおける肝低形成と胎性致死との関連. 第75回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学2002; 74: 807]
- 5) 村井法之, 松藤千弥. アンチザイム1,2のリン酸化. 第75回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学2002; 74: 1013]
- 6) 佐藤裕佳¹⁾, 照井祐介¹⁾, 松藤千弥, 大島泰郎¹⁾ (1)東大). 無細胞系および培養細胞におけるアンチザイムフレームシフトに対する分岐ポリアミンの効果. 第75回日本生化学会大会. 京都, 10月. [生化学2002; 74: 1008]
- 7) Nakamatsu Y, Wills NM¹⁾, Atkins JF¹⁾, Gesteland RF¹⁾ (1)Univ Utah), Matsufuji S. Evaluating the action of mammalian antizyme frameshifting signal in *E. coli*. 第25回日本分子生物学会年会. Yokohama, Dec. [講演要旨集2002: 795]
- 8) Karamysheva Z, Karamyshev A¹⁾, 伊藤耕一¹⁾, 中村義一¹⁾ (1)東大), 松藤千弥. アンチザイムの翻訳フレームシフトに対する翻訳終結因子eRF1, eRF3の効果. 日本ポリアミン研究会第18回研究発表会. 八王子, 2月. [講演要旨集2003: 26]
- 9) 村上安子, 棚橋伸行 (新エネルギー・産業技術総合開発機構), 高田耕司, 村井法之, 松藤千弥. 無細胞抽出液におけるアンチザイムの分解. 日本ポリアミン研究会第18回研究発表会. 八王子, 2月. [講演要旨集2003: 27]

薬理学講座第1

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

研究概要

I. ヌクレオチド受容体の細胞機能調節における生理的役割に関する研究

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

1. BAFCs の P2Y について

P2Y サブタイプは P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12 がクローニングされている。そのうち P2Y12 (Gq タンパク共役型) 以外は Gq タンパクと共役しているが, P2Y11 が Gq タンパクのみならず Gs タンパクと共役していることは知られている。我々は BAFCs に糖質コルチコイド産生と関連した Gq タンパクと共役した P2Y2 の存在と, P2Y11 とは異なる Gs タンパクと共役し cAMP 産生を促進する新しいタイプの P2Y の存在を示唆する結果を得ており, この受容体のクローニングを試みている。

2. 単一 BAFc におけるタンパクキナーゼ A 活性化のリアルタイム測定法の開発

BAFCs における Gs タンパクと共役した新規 P2Y の存在が示唆されたが, 今後研究を進めていく上で, アデニル酸シクラーゼ活性を知るために細胞の cAMP 産生量を測定する必要がある。しかしながら, そのためには多量の細胞を採取する必要があり, また cAMP 測定に用いられる RIA または EIA は価格が高い。従って, 単一細胞での cAMP 産生活性を観察することが必要とされる。そこで, cAMP 産生量を直接測定するのではなく, cAMP により活性化されるタンパクキナーゼ A の活性の変化を観察

することにした。幸い、このキナーゼ特異的蛍光性プローブである ARII が開発されていたので、それを負荷した BAFC を用いて実験した。その結果 cAMP 産生を促進する試薬を添加することにより、このキナーゼの活性の変化をリアルタイムで画像化することができた。これにより単一細胞において、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇とタンパクキナーゼ A 活性を同時に測定することが出来る可能性が示された。

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

副腎皮質束状層細胞の生理的役割の 1 つは、ストレス負荷時に糖質コルチコイド産生を介して生体の恒常性を維持することにある。生体がストレスを受けると、脳下垂体前葉より ACTH が分泌される。ACTH は血行を介して副腎皮質束状層細胞の Gs タンパクに共役した ACTH 受容体に作用する。その結果、アデニル酸シクラーゼが活性化され細胞内 cAMP 濃度が上昇、糖質コルチコイド産生が刺激される。我々は以前、細胞外に添加した UTP が ACTH の糖質コルチコイド産生促進作用を相乗的に増強することを報告した。その機序の詳細は不明であるが、Gs タンパクとアデニル酸シクラーゼ間の相互作用に影響を与えている可能性を示唆する基礎的結果を得ている。さらに、UTP の ACTH による cAMP 産生促進作用に対する影響を検討した結果、UTP は ACTH による cAMP 産生も、同様に相乗的に増強することが明らかになった。そして、P2Y 受容体と共役した Gq タンパクの $\beta\gamma$ サブユニットの関与の可能性が示唆された。

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

細胞内への Ca^{2+} 流入機構に受容体作動性カルシウムチャンネルがあり、その 1 つに SOC がある。また、BAFCs にも糖質コルチコイド産生と連関した SOC が存在する。SOC 活性化には細胞骨格特にアクチン線維が正常に保たれていることが必要であることは、ミオシン軽鎖キナーゼ阻害薬を用いて証明されたが、さらにこの酵素の活性化に必要なカルモジュリンの作用を阻害する W-7 によっても、アクチン線維の乱れが引き起こされるとともに SOC が阻害された。したがって、SOC 活性とアクチン線維の時間空間的關係が重要であることが示された。

II. キノロン系抗菌薬と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の薬物相互作用に関する研究

キノロン系抗菌薬の副作用の 1 つに痙攣誘発作用

があり、それはある種の NSAIDs との併用により増強されることが知られている。今回、キノロン系抗菌薬としてノルフロキサシン、シプロキサシン、レボフロキサシン、ガチフロキサシンを用い、マウス脳室内投与による痙攣誘発作用及び、NSAIDs との薬物相互作用の強さに差のあることが明らかとなった。さらに、アリアル酢酸系に属する NSAIDs とプロピオン酸系に属する NSAIDs (これらの薬物はキノロン系抗菌薬添付文書上併用注意となっているものが多い) においても、キノロン系抗菌薬との薬物相互作用の強さに違いのあることが明らかとなった。すなわちキノロン系抗菌薬・NSAIDs を安全に使用するには、薬物の性質・薬物相互作用の強さを個別に理解する必要のあることが示された。

III. マクロライド薬の抗炎症作用とその発現機序に関する研究

マクロライド薬が抗炎症作用を有することは知られているが、その作用発現機序はまだまだ明らかになっていない。我々は、すでにマクロライド薬 (特に 14 員環マクロライド薬) が血中糖質コルチコイドを上昇させることを示し、それもマクロライド薬の持つ抗炎症作用の機序の 1 つである可能性を示してきた。今回、カラゲニンをラットの後肢足底に皮下投与することにより、浮腫を誘発しマクロライド薬の抗浮腫作用について検討した。その結果、14 員環マクロライド薬の前投与によりカラゲニン誘発浮腫が抑制され、そして糖質コルチコイド受容体拮抗薬であるミフェプリストンの前投与により、マクロライド薬による浮腫抑制効果が消失することを見出した。すなわち、マクロライド薬による抗炎症作用には、血中糖質コルチコイド上昇作用が関与していることが示唆された。

IV. CRH 関連ペプチドであるウロコルチン (Ucn) に関する研究

これまでラット新生仔より得た培養心筋細胞において、Ucn が心筋細胞タンパク合成を促進し、かつ心筋細胞からも分泌され、オートクリン、パラクリン的に心筋に作用することを明らかにして来た。一方、Ucn のサブタイプに Ucn II があることが報告されている。そこで、今回は Ucn II の心筋細胞における発現の有無及び心筋細胞に対する作用を検討したところ、Ucn II は Ucn と同様、心筋細胞において発現し、かつ心筋のタンパク合成と促進をすることが示された。すなわち、Ucn II もまた新たな心血管作動性ペプチドであることが示唆された。

V. 海苔オリゴペプチド (NOP) 及びガンマアミノ酸 (GABA) の血圧に及ぼす影響に関する研究

1. 海苔由来の NOP に関する研究

海苔由来の NOP には、先天性高血圧症ラットにおいて血圧上昇抑制作用を持つことが知られている。今回は正常高値及び高血圧の成人における血圧の日内変動に対する長期摂取 (3 カ月) の影響について検討した結果、1 日の平均収縮期血圧、平均拡張期血圧の低下傾向とともに変動幅の減少傾向が観察された。

2. GABA に関する研究

最近、GABA を含有する食品の降圧作用が報告されている。今回我々は酵素発酵法により調製された GABA 素材のヒト血圧に対する影響を検討した。GABA 素材 80 mg/日の 8 週間反復摂取試験を正常高値及び中等度高血圧の成人において実施した。その結果、プラセボと比較し収縮期血圧の低下、血中ノルアドレナリン値の低下が観察され、GABA の降圧作用が示唆された。

「点検・評価」

1. 教育

講師以上は全員、講義・実習および症候学演習に参加している。川村は教学委員長、医学総論と基礎医科学 II のコース責任者として、堀はカリキュラム委員、基礎医科学 II のユニット責任者、及び試験委員としての役割を果たした。薬理学実習に関しては、*in vitro* の実習は問題ないが、丸ごとの動物を使用する *in vivo* の実習は教員の絶対数の不足と実習機器、スペースなどが充足されず、やむなく多人数を対象に行うため、実習というよりもデモンストラーション的になってしまった。しかしながら、今年度、大学 1 号館の広い共用実習室で行った結果、充実したスペース、機器等で比較的満足のいった実習が行えた。

2. 研究

本講座は開設以来一貫して内分泌薬理学をその研究の中心におき、最近 30 年間は副腎皮質細胞の機能調節機序についての研究を続けてきた。しかしながら、これからの研究は中枢神経系が中心となることは明確であるので、中枢神経系に関係した研究も行っている。副腎皮質細胞を用いた研究では、非興奮性細胞における細胞内カルシウム濃度調節に重要な関与をしている容量依存性 Ca²⁺ チャンネルに関して生物学研究室の寺坂 治教授との共同研究により、その活性と細胞骨格、特にアクチンネットワークとの間に密接な関係があることを見つけた。しかし、残

念なことに 2002 年 10 月の狂牛病の発生により、以前は採取当日貰うことのできていた副腎が、検査のため一晩冷蔵保存し翌日貰うというシステムに変更になった。そのため、副腎皮質細胞の採集率が低下し研究の進行に支障をきたしている。また、中枢神経系の研究では、キノロン薬と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の薬物相互作用を検討した。さらにマクロライド薬の抗炎症作用と発現機序に関する研究も行った。また、1 名助手として本学卒業生が入室し、新しい内分泌臓器である心臓についての研究も行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishi H, Kato F, Masaki E, Kawamura M. ADP-sensitive purinoceptors induce steroidogenesis via adenylyl cyclase activation in bovine adrenocortical fasciculata cells. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 177-84.
- 2) Ikeda K, Tojo K, Oki Y, Nakao K (Kyoto Univ). Urocortin has cell-proliferative effects on cardiac non-myocytes. *Life Sci* 2002; 71: 1929-38.
- 3) Kawamura M, Terasaka O, Ebisawa T, Kondo I, Masaki E, A Ashram (Ain Shams Univ), Kagata M. Integrity of actin-network is involved in uridine 5'-triphosphate evoked store-operated Ca²⁺ entry in bovine adrenocortical fasciculata cells. *J Pharmacol Sci* 2002; 91: 23-33.
- 4) 堀 誠治, 川村将弘. 非ステロイド性抗炎症薬からみたキノロン系薬との薬物相互作用—Gatifloxacin と norfloxacin の比較検討—. *日化療会誌* 2002; 50(7): 460-3.
- 5) 村上 稔, 松本康訓, 甲斐郁代, 近藤一郎. ウシ副腎皮質束状層細胞における糖質コルチコイド産生に対する電位作動性カルシウムチャンネルの関与. *慈恵医大誌* 2002; 117: 315-22.
- 6) 中道 昇. テオフィリン徐放性製剤ユニコン/ユニフィル錠 100 の薬物動態の検討—200 mg 錠 1 錠と 100 mg 錠 2 錠の生物学的同索性. *アレルギー免疫* 2002; 9(10): 85-96.
- 7) 松原 大¹⁾, 上野裕文¹⁾, 宗 行哲¹⁾, 只野健太郎¹⁾, 陶山 徹¹⁾, 今泉記代子¹⁾, 鈴木淑水¹⁾, 曲田清彦¹⁾, 菊池範昭¹⁾ (大塚製薬), 中道 昇, 熊谷裕生²⁾, 猿田亨男²⁾ (慶応大). β -アミノ酪酸 (GABA) 含有錠剤食品の血圧に及ぼす影響と安全性の評価. *薬理と治療* 2002; 30(11): 963-72.
- 8) 甲斐郁代, 利田美幸, 松本康訓, 山崎弘二. フィロ

ズルシンのラット心筋ホスホジエステラーゼ抑制作用に関する研究。慈恵医大誌 2002; 117(6): 399-404.

- 9) 中道 昇, 斎藤雅信¹⁾, 萩野浩志²⁾ ('白子のり)。海苔由来ペプチド (NOP) の血圧に対する影響。日本末病システム学会雑誌 2002; 8(1): 39-45.
- 10) 池田恵一, 東條克能, 沖 隆(浜松医大), 田嶋尚子, 原田昌樹¹⁾, 中尾一和²⁾ ('京大), 細谷龍男。Urocortin の非心筋細胞に対する作用およびその情報伝達経路について。ACTH RELATED PEPTIDES 2003; 13: 41-7.
- 11) 池田恵一, 東條克能, 田嶋尚子, 細谷龍男。Chialiditi 症候群にてフォロー中 ACTH 損症様の臨床所見と低アルブミン血症を呈した preclinical Cushing 症候群の一例。ACTH RELATED PEPTIDES 2003; 13: 215-21.

II. 総 説

- 1) 川村将弘。ステロイドホルモンの薬理。臨外 2002; 57(7): 877-83.
- 2) 堀 誠治。抗菌薬による副作用—神経障害。日臨 2003; 61(増刊号): 33-8.
- 3) 堀 誠治。ニューキノロン系抗菌薬の安全性・副作用・相互作用。感染と抗菌薬 2003; 6(1): 76-83.
- 4) 堀 誠治, 木津純子(共立薬大)。抗菌薬の作用と特徴 β ラクトム薬。総合臨 2003; 52: 1277-87.
- 5) 堀 誠治。抗菌薬の作用と特徴—キノロン系薬。総合臨 2003; 52: 1315-22.

III. 学会発表

- 1) 堀 誠治, 川村将弘。キノロン薬の痙攣誘発作用と薬物相互作用におけるメトキシ基とピペラジニル基の関与。第 50 回日本化学療法学会総会。神戸, 5 月。
- 2) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治, 川村将弘。マウス視床下部-下垂体-副腎皮質系の及ぼすアムホテリシン B は ACTH の作用を増強する。第 50 回日本化学療法学会総会。神戸, 5 月。
- 3) 堀 誠治, 木津純子(共立薬大), 川村将弘。Lipopolysaccharide 投与による interleukin 1- β 産生に及ぼす macrolide 薬の影響。第 50 回日本化学療法学会総会。神戸, 5 月。
- 4) Ikeda K, Toji K, Tokudome G, Ohta M, Sugimoto K, Tamura T, Ogawa K, Tajima N, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T. Cardiac expression of urocortin (Ucn) in diseased heart; preliminary results on possible involvement of Ucn in pathophysiology of cardiac disease. International Congress on Cardiomyopathies and Heart Failure. Kyoto, May.

- 5) 池田恵一, 東條克能, 田嶋尚子, 細谷龍男。Chialiditi 症候群にてフォロー中, 低アルブミン血症と低血糖症状を契機とした preclinical Cushing 症候群の一例。第 75 回日本内分泌学会学術総会。大阪, 6 月。
- 6) 池田恵一, 東條克能, 沖 隆(浜松医大), 田嶋尚子, 原田昌樹¹⁾, 中尾一和²⁾ ('京大), 細谷龍男。Urocortin の非心筋細胞に対する作用およびその情報伝達経路について。第 75 回日本内分泌学会学術総会。大阪, 6 月。
- 7) Ikeda K, Toji K, Oki T (Hamamatsu Univ), Harada M¹⁾, Nakao K²⁾ ('Kyoto Univ), Tajima N, Hosoya T. The effect of urocortin on cardiac non-myocytes. 84th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 8) Hori S, Kawamura M. Carboxyl group is not essential for the convulsant activity of quinolones. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, Sept.
- 9) 堀 誠治, 木津純子(共立薬大), 佐藤淳子(国立医薬品食品衛生研), 川村将弘。Mouse における lipopolysaccharide 誘発 cytokine 産生に及ぼす macrolide 薬の影響—cytokine による効果の差異について。第 29 回日本小児臨床薬理学会。東京, 9 月。
- 10) 堀 誠治。副作用・薬物相互作用からみた化学療法薬—安全かつ効果的な使用法を求めて。第 5 回秋田県臨床薬学研究会。秋田, 9 月。
- 11) 西 晴久, 正木英二, 川村将弘。ウシ副腎皮質束状層細胞を用いた細胞内カルシウムイオン動員とプロテインキナーゼ A 活性化の同時測定。第 107 回日本薬理学会関東部会。甲府, 10 月。
- 12) 堀 誠治。安全性をふまえた抗菌薬の適正使用—薬物相互作用を中心として。第 49 回日本化学療法学会東日本支部総会, 第 51 回日本感染症学会東日本地方総会合同学会。仙台, 10 月。
- 13) 堀 誠治。抗菌薬の中樞神経系障害について。第 49 回日本化学療法学会東日本支部総会, 第 51 回日本感染症学会東日本地方総会合同学会。仙台, 10 月。
- 14) 金田充博(三葉病院), 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。当院におけるニューキノロン薬と非ステロイド性抗炎症薬併用の実態調査。第 49 回日本化学療法学会東日本支部総会, 第 51 回日本感染症学会東日本地方総会合同学会。仙台, 10 月。
- 15) 堀 誠治, 木津純子(共立薬大), 川村将弘。オキシカム系抗炎症薬はエノキサシン誘発痙攣を増強するか?。第 49 回日本化学療法学会東日本支部総会, 第 51 回日本感染症学会東日本地方総会合同学会。仙台, 10 月。
- 16) 堀 誠治, 木津純子(共立薬大), 川村将弘。マクロライド薬のカラゲニン誘発浮腫抑制効果と構造活性相関。第 49 回日本化学療法学会東日本支部総会, 第 51 回

日本感染症学会東日本地方総会合同学会。仙台, 10月。

- 17) 堀 誠治, 木津純子(共立薬大), 川村将弘, ニューキノロン薬(NQs)の癩癬誘発作用を増強しない非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は存在するか?—NQsとNSAIDsによる薬物相互作用に関する研究—。第12回日本医療薬学会年会。福岡, 10月。
- 18) 金田充博¹⁾, 津田順子²⁾, 飯田奈美³⁾, 五十嵐友美⁴⁾, 田島博樹⁵⁾(¹三楽病院), 青木一夫(三井記念病院), 宮崎美子(高津中央病院), 太田隆文(東京理科大), 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。ニューキノロン薬(NQs)と非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は併用されている!—一般病院におけるNQsとNSAIDs併用に関する実態調査—。第12回日本医療薬学会年会。福岡, 10月。
- 19) 木津純子¹⁾, 新井あゆみ²⁾, 野出 忍³⁾, 牧村吏恵⁴⁾, 松下智子⁵⁾, 脇 裕子⁶⁾, 宮崎智雄⁷⁾(¹共立薬大), 堀 誠治。エリスロマイシンのカラゲニン浮腫に及ぼす影響。第46回日本薬学会関東支部会。東京, 10月。
- 20) 池田恵一, 東條克能, 沖 隆, 田嶋尚子, 原田昌樹¹⁾, 中尾一和²⁾(¹京大)。Urocortinの心筋細胞に対する薬理作用と心筋細胞からの分泌。第107回日本薬理学会関東支部会。甲府, 10月。
- 21) Hori S. Safety and use of quinolones. China-Japan Medical Conference 2002. Beijing, Nov.
- 22) 池田恵一, 東條克能, 田嶋尚子, 中尾一和(京大), 川村将弘。心臓におけるUrocortin IIの発現とその作用に関する検討。第14回CRH・ACTH研究会。大阪, 3月。
- 23) 西 晴久, 池田恵一, 中道 昇, 堀 誠治, 正木英二, 川村将弘。ウシ副腎皮質束状層細胞を用いた細胞内Ca²⁺+動員およびPKA活性のリアルタイム同時測定に関する研究。第76回日本薬理学会年会。福岡, 3月。
- 24) Nishi H, Kawamura M. Study of Gq/11- and Gs-coupled P2Y receptors activated by UTP and ADP respectively in bovine adrenocortical fasciculata cells. 7th International Symposium of Adenosine and Adenine Nucleotides. Gold Coast, May.
- 25) Nishi H, Kawamura M. Two kinds of P2Y receptor subtypes are involved in bovine adrenal corticoidogenesis. XIV World Congress of Pharmacology. San Francisco, July.
- 26) 齊藤雅信¹⁾, 萩野浩志²⁾(¹白子のり), 中道 昇。海苔蛋白質の有効利用—エタノールおよびアセトアルデヒド誘発障害に対する海苔オリゴペプチド(NOP)の保護効果—。第56回日本栄養・食糧学会大会。札幌, 7月。
- 27) 齊藤三郎, 大野裕治, 池島宏子, 鳥山欽哉¹⁾, 岡田杏²⁾(¹東北大), 井出 武(奈良医大), スギ花粉アレルギーを発現した組換えイネを用いた免疫療法。第32回

日本免疫学会総会。東京, 12月。

IV. 著 書

- 1) 堀 誠治。抗菌薬の副作用・相互作用。柴 孝也, 狩 淳 監修。ベーシックレクチャー1 抗菌化学療法のABC。東京: 協和企画; 2002. p. 41-52.

V. その他

- 1) 堀 誠治。新しいキノロン薬の特徴と使用方法—特に安全性の面から—。宇都宮市医師会学術講演会。宇都宮, 6月。
- 2) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱1 慢性蕁麻疹に抗潰瘍薬?。調剤と情報2002; 8(4): 505-9.
- 3) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱2 明記されないOTC薬の禁忌情報。調剤と情報2002; 8(5): 661-4.
- 4) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱3 少量のマクロライド薬が長期間処方されている患者—マクロライド薬の新しい作用。調剤と情報2002; 8(6): 821-5.
- 5) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱4 ステロイド軟膏と各種軟膏の配合って有用?。調剤と情報2002; 8(7): 975-80.
- 6) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱5 医療薬を服用中に大衆薬を買いにきた患者。調剤と情報2002; 8(8): 1135-9.
- 7) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱6 リウマチ患者にニューキノロン薬の処方—NSAIDsとの相互作用—。調剤と情報2002; 8(9): 1293-301.
- 8) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱7 薬は水と一緒に飲まないといけませんか?。調剤と情報2002; 8(10): 1441-6.
- 9) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱8 消毒薬の使い方。調剤と情報2002; 8(11): 1733-9.
- 10) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱9 帯状疱疹は早期治療が大事。調剤と情報2002; 8(12): 1875-81.
- 11) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱10 副作用発現に気づいてもらうには。調剤と情報2002; 9(1): 41-7.
- 12) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱11 冬場に多い感染症とその対策。調剤と情報2002; 9(2): 203-9.
- 13) 木津純子(共立薬大), 堀 誠治。調剤室は薬学の宝箱12 子どもは大人のミニチュアではない。調剤と情報2002; 9(3): 1875-81.

薬理学講座第2

- 教授：川村 将弘 内分泌薬理学
(兼任)
- 教授：木村 直史 呼吸・循環調節の生理学・
薬理学・
医学教育
- 講師：高野 一夫 呼吸の中樞性調節に関する
生理学および薬理学

研究概要

I. 呼吸のリズム形成およびパターン形成機序に関する系統発生的研究

1. 呼吸リズム形成における2オキシレタ結合説の検証

哺乳類の呼吸リズムの中樞パターン形成機構は進化の過程において初期両生類の口腔底換気運動のオキシレタと肺呼吸運動のオキシレタの結合した結果生じたと考えられるという、これまで我々が提唱してきた仮説(2オキシレタ結合説)を支持する有力な証拠が、共同研究を行っているカルガリー大学・呼吸研究グループにより示された。彼らは変態直後のウシガエル摘出脳幹標本を用いて、口腔呼吸運動に関与する機構と肺呼吸運動に関与する機構が脳幹内の異なる部位に存在することを示した。そこで我々は、両生類の呼吸運動のうち、肺換気運動およびこれに相当する神経性活動の μ -オピオイド感受性が高く、口腔底換気運動は、オピオイドに抵抗性で抑制されにくいことをカエル標本を用いて *in vivo* および *in vitro* の実験系で示した。さらに、哺乳類の呼吸運動も適当な μ -オピオイド・アゴニストを用いることにより、基本呼吸周期の整数倍の周期変化を引きこすことが可能であることを示した(Calgary 大学, 呼吸研究グループとの共同研究)。

2. 哺乳類の呼吸パターンに関する研究

正常および肝不全時のブタの呼吸パターンの変化を解析した(臨床検査医学講座および実験動物研究施設との共同研究)。

II. 呼吸の反射性調節に関する研究

1. 迷走神経吸息促進反射と孤束核 P2X 受容体の機能的意義に関する研究

呼吸リズムのリズムは、下部脳幹に局在する中樞性呼吸リズム形成機構によって自動的に形成されているが、この呼吸リズムを修飾する最も重要な求心性入力は、迷走神経を求心路として孤束核に至る肺伸

張受容器からの入力であり、その1次求心性線維から2次ニューロンへの神経伝達はグルタミン酸を介していることが知られている。昨年度はこの肺伸張受容器反射の発現に、孤束核 P2X 受容体が関与する可能性を示したが、本年度は NMDA 受容体を遮断し、吸息促進反射を発現し易くさせたウサギ標本においてさらに詳細な性質を検討した。一側の孤束核尾側への PPADS 微量注入は、注入と同側の迷走神経低頻度刺激による吸息促進反射を1時間以上にわたり消失させたが、対側の迷走神経の刺激効果には影響を及ぼさなかった。迷走神経求心路の高頻度刺激によって生じる吸息抑制は、同側、対側によらず影響を受けなかった。また、迷走神経無傷下に肺容量を機能的残気量レベルに設定した no-inflation test により誘発される吸息促進反射は、一側の孤束核内への PPADS 微量注入によっては影響を受けなかったが、対側孤束核への PPADS 追加注入によって消失した。以上の結果は、孤束核内の ATP-P2X 受容体系が求心性入力の頻度に依存して活性化され興奮性シナプス伝達を修飾することによって迷走神経を介する吸息促進反射の発現に関与している可能性を示している。この発火頻度に依存する活性化機構について考察した(総合医科研・神経生理学研究室との共同研究)。

2. 迷走神経吸息促進反射の神経機序に関する研究

橋吻側部の神経核(n. parabrachialis medialis および Koelliker-Fuse nucleus)を(1)高周波電流通電(500 KHz)あるいは(2)カイニン酸(1 μ g)の局所適用により両側破壊し、橋呼吸性細胞群の不活性化を行った後も、この吸息促進反射が NMDA 受容体遮断下と全く同様に発現したことから、橋呼吸性細胞群の外科的または薬理的遮断が吸息促進反射発現に重要である事実を見出した(総合医科研・神経生理学研究室との共同研究)。

III. 実験的肝不全モデル動物の脳波の解析

重篤な肝不全治療における重要課題は、肝機能改善のみならず、肝性脳症による脳機能障害の発現を防ぐことである。バイオ人工肝臓等による肝不全治療の有効性を検討するために、実験動物において肝性脳症を再現させ、これに対する人工肝臓による還流効果の評価を試みた。予め麻酔下に硬膜外埋め込み電極を装着したミニブタ(CSK)にキノコ毒の α -amanitin (RNA ポリメラーゼ阻害薬)とエンドトキシンを門脈内に同時投与することにより、実験的肝不全を引き起こし、覚醒下にブタ脳波の連続的記録

を行った。薬物投与前にはブタの α 波に相当する 8~11 Hz の同期的成分がパワースペクトル上、検出されたが、生化学的検査上の肝不全発症にともない、この成分は消失し、脳波中に異常な徐波成分の増大が認められた。脳波上の異常所見は、動物の行動異常の発現前から観察され、急速に肝不全が進行した例では、投与後 24 時間以内に死亡した。 α -amanitin とエンドトキシンの投与後にバイオ人工肝臓を装着した例において、初めて重篤な肝不全の進行をきたさず、生存・回復した例をみることに成功した。この例では脳波上の異常所見も観察されなかった。今後、さらに例数を重ね、バイオ人工肝臓装着のタイミング等について検討する必要があると考えられた(臨床検査医学講座および実験動物研究施設との共同研究)。

IV. マルチフォーム多肢選択問題試験に向けた知識レベル推定評価システムの開発

平成 13 年度より、医学部・歯学部において臨床実習開始前の全国共用試験が、computer-based testing (CBT) の方式で試験的に導入された。平成 13 年度および 14 年度は単純 5 肢択一形式の A タイプ限定で行われたが、5 肢に限定された試験問題が必ずしも臨床の現場の状況設定に即していないことから、将来的には、 n 肢択一問題や、米国の USMLE において採用されているタイプ R (5 肢以上 10 肢程度の選択肢について、複数の問題があり、順次一肢を選ばせていく問題) など多様な問題形式が導入されると予想される。これら多形式(マルチフォーム)の多肢選択問題試験においても、知識レベルの推定を可能にするためには、機能的により一般化(拡張)された評価システムが必要となる。現在までに n 肢択一問題については、 $n=2\sim 26$ まで(図 2 参照)、 n 肢択二問題については、 $n=3\sim 6$ までの期待正答率の算出法を構築した。さらに最低合格水準(MPL)設定に関するアルゴリズムも、 n 肢択一問題については、 $n=2\sim 26$ まで、 n 肢択 r 問題については、 $n=3\sim 26$ 、 $r=2\sim 5$ まで完成した。

「点検・評価」

教育面では、従来のコース基礎医科学 II のユニット；呼吸器系、神経系、自律神経系、循環器系、機能系実習(薬理学)(2年)、およびコース研究室配属(3年)に加えて医学総論 I 演習(1年)を担当した。医学総論 I 演習は、Part I(通年、主に倫理教育・コミュニケーション教育)と Part II(前期)に区分された。分担した Part II では、学生間でバイタルサ

インを診ることから始め、生体電気現象の導出・観察に至る体験を通して、生命現象への理解と関心を深めると同時に医師としてのマナーや他の準備教育の重要性を認識させるプログラムを初めて実施した。この体験的演習は学生に好評であり、入学直後の旺盛な学習意欲を満たすことができたようである。今後、さらに内容の充実を図るべく検討を重ねたい。機能系実習(薬理学)は今年度より大学 1 号館共用実習室において実施したが、広いスペースと新しく導入された実習用機器(PowerLab 等)の使用により *in vivo* の実習は従来に比べて円滑に行われた。*In vivo* の動物実験による実習項目は、今日、他の実習ユニットにはない重要な教育内容を含むが、担当する後継スタッフの養成が今後の課題である。機能系実習(生理学)との連携や TA の活用等も含めて検討する必要がある。ユニット自律神経系の内容は、平成 15 年度より、「生体調節のしくみ」として、内分泌調節の基礎を含む内容として、コース基礎医科学 I(2 年前期)に再編される予定である。以前から、コース基礎医科学 II とコース基礎医科学 I の一部のユニットが実施される際、その前提となる生体調節に関する基礎的知識の不足が課題とされていたが、この改革により、問題が解消されると期待される。

研究面では、上述の呼吸リズム形成機構の系統発生学的研究および呼吸の反射性調節のメカニズムについて、大きな進展をみた。これらの成果は、近い将来公表される予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kimura N. Diversity of the respiratory pattern in anuran amphibia. *Jpn J Physiol* 2002; 52 (Suppl): S85.
- 2) Kimura N, Iwaki T, Mastuura T. Electroencephalogram in a swine model of fulminant hepatic failure induced by α -amanitin and endotoxin. *Jpn J Pharmacol Sci* 2003; 91(Suppl. I): 74P.
- 3) Takano K, Kato F. Effect of P2X receptor blockade in the nucleus of the solitary tract on the vagal inspiration-promoting reflex in rabbits. *Jpn J Physiol* 2002; 52(Suppl): S89.
- 4) Takano K, Kato F. Suppression of vagal inspiration-promoting reflex by blockade of P2X receptors in the nucleus of the solitary tract in rabbits. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88(Suppl): 193P.

III. 学会発表

- 1) 木村直史, 岩城隆昌, 松浦知和. キノコ毒により誘発した劇症肝炎のブタモデルの脳波. 第76回日本薬理学会年会. 福岡, 3月.
- 2) 岩城隆昌, 木村直史, 早川俊之, 松浦知和, 宮田久嗣. ミニブタの脳波測定手技と頭部断面解剖アトラス作成に関する検討. 第134回日本獣医学会学術集会. 岐阜, 9月.
- 3) 加藤総夫, 繁富英治, 高野一夫. 孤束核 ATP 受容体と呼吸制御「シンボジウム呼吸回路網の伝達物質・モジュレータ」. 第80回日本生理学会大会. 福岡, 3月.
- 4) 高野一夫, 加藤総夫. 麻酔下ウサギ迷走神経性呼吸反射におよぼす孤束核 P2X 受容体遮断の影響. 生理学研究所研究会「ATP 受容体の生理機能の解明」. 岡崎, 8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・腎細胞癌, 乳癌 |
| 助教授: 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. 血管の三次元構築からみた慢性肝炎の小葉の改築について。二次元標本では構築が正常に見える慢性肝炎においても, 多少なりとも改築が認められた。しかし, その程度は不均等で, 二次元では改築像が前景に出ていなかった。

2. α amanitin による肝不全ブタモデルの光頭的, 電頭的観察を行い, 肝細胞の核と胞体の微細構造変化を明らかにした。

3. ヒト由来肝細胞癌株 (FLC5) について p53, p21, E2F1, MIB-1 の発現を免疫組織化学的に検索すると共にアンモニア負荷と Anti-Actin 薬である Swinholide による変化も観察した。その結果は, FLC が肝特異的機能を示す反面, 癌細胞としての高い増殖能も示し, その増殖能は Swinholide の量と作用時間に依存して抑制されていることが推察された。

4. 肝疾患の形態変容: これまで, 慢性肝炎から硬変化する要は肝小葉の門脈流入フロントの破壊であることを種々の疾患を解析し確認してきた。これまでの観察から, 硬変化に至る形態変化の分岐点が,

初期の傷害像の差によることを明らかにする。

5. 慢性肝炎過程における流出血管系、特に中心静脈の分布と推移について、二次元及び三次元形態学的検討を行った。その結果、線維性架橋形成期以降中心静脈は減少傾向を示した。門脈・中心静脈間架橋に伴う減少と伴わない消褪があった。

II. 腎に関する研究

1. 腎細胞癌；① 症例の集積と共に、規約の stage 分類の変更に伴い、集積症例の再評価を行っている。② 組織化学的に腎細胞癌と腎腺腫との比較を行った。③ 横紋筋芽細胞様細胞を有する腎癌 20 例の、免疫組織学的検討を行った。④ 多発性腎癌、腎腺腫の臨床病理学的検討。⑤ 腎癌のミニ移植療法に関して、癌センターとの共同研究がスタートしている。

2. 腎尿管進行性病変；① 過形成・異形成・腺腫を有する約 150 病変の臨床病理学的・組織化学的検討を行った。

3. 透析腎の臨床病理学的研究：女子医大との共同研究がスタートしている。

4. 病理解剖症例を用い、腎動脈硬化の定量的評価、コレステロール塞栓症の発症頻度と動脈硬化症の関与について検討した。

5. 急性、慢性液性拒絶反応を中心とした移植腎病理組織のリサーチを行っている。

6. 時に腎のみに出現し腎不全に陥ることのあるミトコンドリア異常症の組織学的特徴を検討した。初期には遠位尿管上皮に孤立細胞的な好酸性顆粒状腫大と動脈壁の remodeling が見られ、年齢と共に腎構成細胞全体に進展した。

III. 骨・軟部腫瘍に関する研究

1. G-CSF 産生性骨、軟部腫瘍と破骨細胞様多核巨細胞の出現をみる骨、軟部腫瘍の臨床病理学的、電子顕微鏡的な検索を行った。

IV. 消化管に関する研究

1. Is+IIC 型大腸 sm 癌の特徴の解析。
2. 大腸 sm 癌の深達度とリンパ管・静脈侵襲評価の問題点を明確化し、客観的評価法を提案。
3. 潰瘍性大腸炎に発生する異型上皮巣と通常型腺腫・癌との鑑別のため、各種免疫染色を用い検討。
4. 胃癌の sentinel node navigation surgery の施行にあたり、癌のリンパ節微小転移を迅速に評価するため、凍結切片を用いた免疫染色法の開発を行った。

5. 消化管上皮性悪性腫瘍の悪性度と免疫学的表現型（粘液を含む）との関連を明確にするため、びまん浸潤型大腸癌を解析した。

6. 胃 MALT 型リンパ腫の臨床病理学的な類型化を試みるため、除菌反応性と API-MALT1 キメラ遺伝子の有無を解析した。

V. 産婦人科病理に関する研究

1. 稀な組織型の子宮頸癌の報告を準備中。

2. 早期胞状奇胎の p57KIP 発現を検索した。全胞状奇胎では発現はなく、部分胞状奇胎、水腫状絨毛では強く発現。全胞状奇胎の鑑別診断に有用であった。

3. 早期胞状奇胎の clyclin E と p27 発現は、全胞状奇胎の合胞体栄養膜細胞にみられ、早期の全胞状奇胎の発生に関与していた。

4. 胞状奇胎の頻度を検索し、部分胞状奇胎の約 50% が underdiagnosis であった。

5. 乳腺；良悪境界病変 123 例、132 病変集め、電算化し検討した。

6. 若年者子宮内膜癌の臨床病理学的特徴について検討。

7. 子宮頸部腺癌における粘液形質発現と組織形態の検討。

VI. 泌尿生殖器の病理に関する研究

1. HPC2/ELAC2 遺伝子の SNP 解析の結果、日本人では Ser217Leu 多型の Leu キャリアーが前立腺癌発症リスクを有していた。またラテント癌から臨床癌にいたる癌の LOH 解析の結果、臨床癌で見られる 13q, 6q の LOH は同様の頻度でラテント癌にも存在していた。

2. 後腎性腺腫は未熟な上皮性性格を有する良性腫瘍と考えられた。

3. 副腎外褐色細胞腫では、高血圧症や抗圧剤により脾ペリオシスが合併すること、また脾ペリオシスと悪性リンパ腫との鑑別が重要であることを示した。

4. 精巣の骨化を伴う卵巣表層上皮型腫瘍の上皮成分はミューラー管の遺残から、骨成分は二次性の化生から発生したもので、奇形腫由来ではないことが示唆された。

5. 子宮内膜間質肉腫の臨床病理組織化学的研究。

6. 精巣腫瘍の臨床病理組織学的検討。

VII. 肺癌の病理に関する研究

1. 肺癌の転移論を中心に解析を継続。剖検症例約 800 例の、頻度の解析は完了。現在、mode 解析と組織型の再確認中。組織型に基づく検索から、肺癌の組織発生とその転移論へと展開する予定。

VIII. その他

1. Eker rat の modifier gene の検索：候補領域に対する congenic 動物を作成し、F4-5 の作成を終了。F4 の発癌実験では、genetic interaction による phenotype の消失を観察した。このため複数の候補領域をもつ動物の作成や新たな検索手段の準備を行っている。

2. 組織学：IDSRCT を病理学的に検討。若年に多く、特徴的染色体・遺伝子異常があり、組織発生に関係した腫瘍と考える。

3. 細胞診：タモキシフェン投与後の子宮内膜癌肉腫では、癌部に spindling を見る点から肉腫成分は上皮由来が考え易い。

4. 時間病理学：厚木病院の時間外検査件数の変動を調査。

5. 乳腺、婦人科、胃と軟部組織における稀な腫瘍と腫瘍類似病変を検索し、その組織発生と鑑別診断について検討した。

6. 各種腫瘍の病理組織報告フォーマットの検討と UICC の 6 版に合わせたバージョンアップを行った。

7. 病理部のリスクマネジメントの検討、エラーの登録、分析システムの確立。

8. 病院病理部で蓄積された各種検体のデーター化と解析。

「点検・評価」

スタッフおよび基本業務：今年度の病理学講座のスタッフは教授 1、助教授 1、講師 2、助手 2 である（助手のうち 1 人は 12 月退職）。なお助教授 4 人、講師 2 人、助手 5 人は病院病理部に出向している。講座の業務は教育（特に実習）、病理診断業務、研究であり、基本的枠組みは例年どおりである。

教育：座講へのスタッフの参加は広い範囲に及び、3 年生コース臨床基礎医学、4 年生コース臨床医学 I、それぞれの病理関連部門を担当している。演習・実習関係では 3 年症候学演習、研究室配属、5 年病院病理実習、6 年選択実習、CPC などである。選択実習では 4～7 月までの 4 phase の全てに学生が来ており、例年どおり Kursus を中心に進められた。非常勤講師、派遣中の先生方にも協力をお願いした。

学生からは総じて良い評価を得ることができた。また CPC では病院病理部の協力を得た。3 年生病理総論実習は 4～7 月、と 4 年病理学各論実習は 4 月～翌年 1 月まで行われる。それぞれ週 1 回のペースである。例年、学生をグループ分けし、それぞれに指導者がつくという形で、実習を進めており、きめ細かな指導が出来、学生の学力の底上げに貢献していると考えられる。しかし、一方では教員の負担の増加を意味している。

研究：人体病理学、分子病理学、実験病理学を柱として行っている。各自、自己の点検・評価を提出してもらったが、論文に纏めるまでにはいかない場合もあるが、自分のおかれた環境、条件の中で研究課題と取り組んでいるという姿が見て取れるし、業績となって現われている。しかし診断業務、教育に絶対的に割かなければならない時間の他に、どのようにして研究時間を捻出するかが、本年のしかもいつもと変わらない課題であった。研究対象としては人体病理を基盤におくものが多い。手法として形態的手法を多かれ少なかれ用いているが、しかしそのみでは限界があり、分子生物学的手法の導入を目指しているものも増加してきている。従来より行ってきた臓器病理形態学として解決しなければならない問題については、その手法と考え方を後代に伝えることが病理学講座の義務でもあり積極的に継続すべきである。その上で、より良い病理形態学の発展のために、分子生物学など他の手法の導入も当然検討されるべきであろう。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takahashi H, Fukutome K¹⁾, Watanabe M¹⁾, Furusato M (Kyorin Univ), Shiraishi T¹⁾ (¹Mie Univ), Ito H²⁾, Suzuki H²⁾ (²Chiba Univ), Ikawa S (Tohoku Univ), Hano H. Mutation Analysis of the p51 gene and correlation between p53, p73, and p51 expressions in prostatic carcinoma. *Prostate* 2001; 47: 85-90.
- 2) Muto T¹⁾, Wakui S, Imano N²⁾, Nakaaki K²⁾, Takahashi H, Hano H, Furusato M¹⁾ (¹Kyorin Univ), Masaoka T²⁾ (²Azabu Univ). Mammary gland differentiation in female rats after prenatal exposure to 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl. *Toxicology* 2002; 177: 197-205.
- 3) Kamimura H¹⁾, Honda K¹⁾, Horita S¹⁾, Kobayashi H¹⁾, Uchida K¹⁾, Yamaguti Y, Yumura W¹⁾, Nihei H¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Coll). Glomer-

- ular expression of alpha2 (IV) and alpha5 (IV) chains of type IV collagen in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 91: 43-50.
- 4) Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57KIP2 expression in early hydatidiform moles. *Hum Pathol* 2002; 33: 1188-92.
 - 5) Koike J¹⁾, Yamaguchi Y, Hoshikawa M¹⁾, Takahashi H¹⁾ (¹St Marianna Univ), Horita S²⁾, Tanabe K²⁾, Fuchinoue S²⁾, Toma H²⁾, Nihei H²⁾ (²Tokyo Women's Med Coll). Post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplantation: histological and molecular genetic assessment. *Clin Transplantation* 2002; 16(Suppl 8): 12-7.
 - 6) Numata M, Nakayama M, Nimura S, Kawakami M, Lindholm B (Huddinge Univ), Kawaguchi Y. Association between an increased surface area of peritoneal microvessels and a high peritoneal solute transport rate. *Perit Dial Int* 2003; 23: 116-22.
 - 7) Yachiyoda S¹⁾, Fukushima N¹⁾, Nakanishi Y¹⁾, Nimura S, Sato M¹⁾, Shimada K¹⁾, Miura K (Hamamatsu Univ), Sakamoto M¹⁾ (¹Nat'l Cancer Cent). Phosphoglyceride crystal deposition disease presenting as multiple paragastric masses. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1413-8.
 - 8) Fukunaga M. Ectopic hamartomatous thymoma: a case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *APMIS* 2002; 110: 565-70.
 - 9) Fukunaga M. Gastric carcinoma resembling pancreatic mixed acinar-endocrine carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33: 569-73.
 - 10) Fukunaga M. Giant cell tumor of the breast. *Virchows Arch* 2002; 441: 93-5.
 - 11) Hino O¹⁾, Kobayashi T¹⁾, Momose S¹⁾, Kikuchi Y, Adachi H¹⁾, Okimoto K¹⁾ (¹Cancer Inst). Renal carcinogenesis: Genotype, phenotype and dramatype. *Cancer Sci* 2003; 94: 142-7.
 - 12) Mikami Y¹⁾, Hata S¹⁾, Kiyokawa T, Manabe T¹⁾ (¹Kawasaki Med Sch). Expression of CD10 in malignant müllerian mixed tumors and adenosarcomas: An immunohistochemical study. *Mod Pathol* 2002; 15: 923-30.
 - 13) Kato M, Osawa H, Usui N, Hano H. An autopsy case of esophageal squamous cell carcinoma associated with granulocyte colony-stimulating factor production. *Jikeikai Med J* 2002; 49: 191-5.
 - 14) 鷹橋浩幸. 前立腺癌の病理学的特徴. *臨放射* 2002; 47: 1642-4.
 - 15) 中山順今, 牛込新一郎. 悪性線維性組織球腫(MFH)の分子生物学的研究の現状. *関節外科* 2002; 21: 1140-1.
 - 16) 下田忠和¹⁾, 二村 聡, 関根茂樹¹⁾, 中西幸浩¹⁾ (国立がんセンター). 胃癌の病理学的研究の進歩と臨床との接点. *胃と腸* 2003; 38: 43-56.
 - 17) 二村 聡, 松野吉宏(国立がんセンター). 新 WHO 分類: 低悪性度 B 細胞性リンパ腫 (I) - 小リンパ球性リンパ腫, 濾胞性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫の病理診断とその鑑別. *病理と臨* 2003; 21: 240-53.
 - 18) 杉坂宏明, 池上雅博, 斎藤彰一(京都府立大), 深田雅之, 木島洋征, 牛尾秀樹, 高木一郎, 羽野 寛, 戸田剛太郎. 大腸 Is+IIC 型腫瘍の意義. *消内視鏡* 2002; 14: 1909-15.
 - 19) 川崎優子, 増田勝紀, 池上雅博, 河上牧夫. 小腸粘膜萎縮の形態学的パラメーター. *消化器科* 2002; 35: 536-42.
 - 20) 田尻久雄, 藤崎順子, 仲吉 隆, 斎藤奈々子, 望月恵子, 松田浩二, 成宮徳親, 池上雅博. 胃癌-内視鏡診断の最先端. *胃と腸* 2003; 38: 21-9.
 - 21) 池上雅博, 小山友己, 小林裕彦, 杉坂宏明, 羽野 寛. 病理組織学的評価における問題点 大腸 sm 癌の病理組織学的評価の問題点; とくに粘膜筋板の判定・評価およびリンパ管・静脈侵襲の評価について. *消外* 2002; 25: 1691-9.
 - 22) 戸崎光宏, 鈴木正章, 河上牧夫, 多田信平. Dynamic CT-mammography による乳癌の広がり分類について. *臨放射* 2002; 47: 791-8.
 - 23) 金網友木子, 山口 裕. コレステロール塞栓と腎病理. *腎と透析* 2003; 54: 275-80.
 - 24) 川口里恵, 新美茂樹, 中島邦宣, 田部 宏, 和田誠司, 平間正規, 大浦訓章, 清川貴子, 佐々木寛, 落合和徳, 田中忠夫. 高カルシウム血症をきたして発見された卵巣明細胞腺癌. *日産婦関東連会報* 2003; 40: 25-9.
 - 25) 山口 裕, 唐仁原全¹⁾, 中島一郎¹⁾, 淵之上昌平¹⁾ (¹女子医大), 寺岡 慧. 隣腎同時移植: 急性拒絶反応の病理学的診断. *腎移植・血管外* 2002; 14: 139-43.
 - 26) 木下智樹, 内田 賢, 野木裕子, 塩谷尚志, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 吉田和彦, 永田 徹, 小峯多雅. 乳癌における穿刺吸引細胞診を腋窩リンパ節微小転移. *乳癌と臨* 2002; 17: 326-9.
 - 27) 福永真治. 外陰部および腔の非上皮性腫瘍. *病理と臨* 2002; 20: 1035-40.
 - 28) 宮崎卓哉¹⁾, 岡本隆英¹⁾, 半澤雅人¹⁾, 三木谷孝誠¹⁾, 竹内治男¹⁾ (¹社保相模野病院), 遠藤泰彦. 肝血管筋脂肪腫と肝限局性結節性過形成を同時に呈した肝腫瘍の切除例. *肝臓* 2002; 43: 453-8.
 - 29) 清川貴子. 肺および子宮頸部における神経内分泌腫

瘍の病理。日臨細胞会東京会報 2002; 20: 10-3.

- 30) 清川貴子, 矢作 歩, 鷹橋浩幸, 池田奈麻子, 塩森由季子, 河上牧夫. 子宮頸部非小細胞性神経内分泌腫瘍 3 例の検討。日臨細胞会誌 2002; 41: 164-70.

II. 総 説

- 1) 二村 聡, 下田忠和(国立がんセ). がんを知るための基礎知識[13] がんの病理診断。がん看護 2002; 7: 342-7.
- 2) 池上雅博, 二村 聡, 小林裕彦, 小山友己, 齊藤彰一(京都府立大), 杉坂宏明, 羽野 寛. 非腫瘍性大腸ポリープ: 総論。早期大腸癌 2002; 6: 389-400.
- 3) 戸崎光宏, 鈴木正章, 河上牧夫. 画像からみたマクロ診断・病理医のための画像診断・乳腺 (2)。病理と臨 2002; 20: 407-15.
- 4) 戸崎光宏, 福田国彦, 鈴木正章. 乳頭状腎細胞癌。画像診断 2002; 22: 714-5.
- 5) 戸崎光宏, 福田国彦, 鈴木正章. オンコサイトーマ (oncocytoma)。画像診断 2002; 22: 822-3.
- 6) 河上牧夫, 鈴木正章, 清川貴子, 原田 徹, 小峯多雅, 佐々木学. 形態学的観点から。肝胆膵 2002; 45: 337-48.
- 7) 清川貴子. 知っている と 役立つ 婦人科病理・42 What is your diagnosis? 臨産婦 2002; 56: 1411-3.
- 8) 北井里実, 上江洲佐矢子, 戸崎光宏, 佐久間亨, 福田国彦, 清川貴子. セルトリ・間質細胞腫瘍。画像診断 2002; 22: 1178-9.
- 9) 山口 裕. 病理からみた血尿。腎臓 2002; 25: 5-8.
- 10) 福永真治. 知っている と 役立つ 婦人科病理・45 What is your diagnosis? 臨産婦 2003; 57: 243-5.

III. 学会発表

- 1) Hano H, Ikegami M, Kato M, Kurotsuchi M. An autopsy case of chronic cholestasis with extensive deposits of fibrin in various structures of the portal tracts due to unknown aetiology. The XXIVth international congress of the international academy of pathology. Amsterdam, Oct. [Histopathology 2002; 41(Suppl. 1): 197]
- 2) 鷹橋浩幸, 鹿 巍, 渡辺昌俊(三重大), 古里征國(杏林大), 加藤貴彦(宮崎医大), 鈴木啓悦¹⁾, 赤倉功一郎¹⁾(千葉大), 和久井信, 羽野 寛. HPC2/ELAC2 遺伝子内多型 Ser217Leu と日本人前立腺癌発症リスク。第 61 回日本癌学会総会。東京, 10 月。[日癌会総会記 2002: 102]
- 3) 阪 眞¹⁾, 下田忠和¹⁾(国立がんセ), 二村 聡, (ワークショップ) Barrett 上皮の臨床病理学的検討。第 64 回日本消化器内視鏡学会総会。横浜, 10 月。[Gastroenterol Endosc 2002; 44(Suppl. 2): 1466]

- 4) 鈴木正章, 河上牧夫, 河西美知子, 佐藤 俊, 三浦幸子, 高田浩志, 田中純子, 鳥海弥寿雄, 森田行雄, 柴孝也. 病理組織検査の保険点数算定における臓器数に關しての私見。第 119 回成医会総会。東京, 10 月。[慈恵医大誌 2002; 117: 367]
- 5) 原田 徹, 小峯多雅, 鈴木正章, 河上牧夫, 尾高 真, 佐藤修二, 永田 徹, 秋葉直志, 山崎洋次. 肺癌の転移に關する分析。第 43 回日本肺癌学会総会。福岡, 11 月。[肺癌 2002; 42: 462]
- 6) 中島 研, 三浦幸子, 塩森由季子, 良元和久, 原田 徹, 河上牧夫. 当院における胃癌の術中迅速細胞診の現状。第 43 回日本臨床細胞学会総会。大阪, 5 月。[日臨細胞会誌 2002; 41(Suppl. 1): 215]
- 7) 舍利弗都々子¹⁾, 長岡 豊¹⁾(佼成病院), 野村浩一, 原田 徹. 内分泌分化を示す乳癌の 1 例。第 41 回日本臨床細胞学会秋期大会。下関, 10 月。[日臨細胞会誌 2002; 41: 440]
- 8) Kanetsuna Y, Yamaguchi Y. Lipus nephritis with unusual onset. The 1st Korean-Japanese joint conference of the renal pathology. Seoul, Apr.
- 9) 本間隆志, 小林久仁子, 塩森由季子, 竹内行浩, 加藤弘之, 福永真治, 山下晃徳, 内田 賢. 乳腺 radial scar の 1 例。第 92 回成医会第三支部例会。東京, 12 月。
- 10) Kiyokawa T, Takahashi H, Kawakami M, Hano H, Aizawa S. Epithelial metaplasia non-neoplastic endometrium. The XXIVth international congress of the international academy of pathology. Amsterdam, Oct. [Histopathology 2002; 41(Suppl. 1): 197]
- 11) 山口 裕. (ワークショップ) 隣腎同時移植の現状 隣腎同時移植と腎単独移植における移植腎生検所見の比較 6 症例の小括 (1)。第 44 回日本腎臓学会総会。大阪, 4 月。
- 12) Yamaguchi Y, Tomoe H (Tokyo Women's Med Coll). Histopathology and histochemistry of the kidney with renal artery stenosis and renovascular hypertension. The XXIVth international congress of the international academy pathology. Amsterdam, Oct. [Histopathology 2002; 41(Suppl. 1): 158]
- 13) Fukunaga M. Incidence of hydatidiform mole: a 12 year (1989-2000) prospective morphological and flow cytometric study. 92nd Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Washington DC, Mar. [Mod Pathol 2003; 16: 189A]
- 14) 遠藤泰彦, 江間律子, 根本 淳, 三角珠代, 三浦幸子. 肉腫成分を伴う浸潤性乳管癌。第 41 回日本臨床細胞学会秋季大会。下関, 10 月。[日臨細胞会誌 2002; 41

(Suppl. 2) : 454]

- 15) 梅澤 敬, 中島 研, 春間節子, 金網友木子, 大村光浩, 山口 裕, 安田 允. 子宮体部腺肉腫の1例. 第41回日本臨床細胞学会秋季大会. 下関, 10月. [日臨細胞会誌 2002; 41(Suppl. 2) : 517]
- 16) 大村光浩, 梅澤 敬, 中島 研, 春間節子, 金網友木子, 山口 裕. Gastrointestinal stromal tumor の一例. 第41回日本臨床細胞学会秋季大会. 下関, 10月. [日臨細胞会誌 2002; 41(Suppl. 2) : 421]
- 17) 金網友木子. 蛋白尿が先行し, 初回生検で著変無く9年後の生検でFGS様病変が認められた1例. 第1回腎臓病理組織診断研究会. 宇都宮, 1月.
- 18) 酒田昭彦. 肝改築課程についての三次元画像解析的検討—慢性肝炎コースにおける肝硬変の成り立ち—. 第13回和歌山 Research and IVR カンファレンス. 和歌山, 9月.
- 19) Fukunaga M, Ushigome S, Shinagawa T (St Marianna Univ), Ishikawa E. Clinicopathologic study of low-grade fibromyxoid sarcoma (LGFMS). The XXIVth international congress of the international academy pathology. Amsterdam, Oct. [Histopathology 2002; 41(Suppl. 1) : 152]
- 20) Fukunaga M. p27KIP1 and cyclin E expression in early hydatidiform moles. 92nd Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Washington DC, Mar. [Mod Pathol 2003; 16 : 189A]
- 3) 千葉 諭, 多田聖郎. タモキシフェン使用後に発生した子宮内膜 carcinosarcoma の1例. 厚木病医誌 2002; 23 : 36-9.
- 4) 福永真治. 日本病理学会第3回海外派遣による香港病理事情の報告. 日病理会報 2003; 184 : 7-10.
- 5) Fukunaga M. Extraskelatal osteosarcoma histologically mimicking parosteal osteosarcoma. Pathol Int 2002; 52 : 492-6.

IV. 著 書

- 1) 清川貴子. ギナンドロブラストーマ (p. 529), 子宮低形成 (p. 1010), 子宮内膜腺癌 (p. 1012), 漿液性腺癌 (p. 1153), 漿液性腫瘍 (p. 1153), 硝子化小体 (p. 1165), 上皮内腺癌 (p. 1184), 性腺芽腫 (p. 1363), 腺侵襲 (p. 1434), 胎児性癌 (p. 1522), 第二次ミューラー管システム (p. 1542), 脱落膜反応 (p. 1567), 胚細胞腫瘍 (p. 1936). 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨 編. 医学大事典. 東京: 医学書院; 2002.

V. その他

- 1) 羽野 寛, 中山順今, 松浦知和. ヒト肝細胞癌培養細胞 FLC5 の超微形態像 (第2報). 日本私立学校振興・共済事業団 高度化推進特別経費「新技術開発研究」研究報告書 2002; 50-1.
- 2) 羽野 寛, 中山順今, 松浦知和, 岩城隆昌. 肝不全ブタモデル (α -amanitin による肝傷害) における肝臓の病理組織学的検索. 日本私立学校振興・共済事業団 高度化推進特別経費「新技術開発研究」研究報告書 2002; 163-6.

微生物学講座第1

教授：大野 典也	腫瘍ウイルス学・免疫学・分子生物学
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

I. DNAによる敗血症の原因細菌の検出と同定

敗血症の原因細菌をそのゲノムDNAから検出する方法を代表的な7菌種について扶桑薬品工業との共同で開発し、臨床応用を行った。更にキャノンとの共同研究により、DNAマイクロアレイによる感染症起炎菌の検出・同定法を確立した。臨床分離株各20種に関しても100%診断可能であり、混合感染を想定した数種菌株DNAの混合実験に於いても各菌種の同定を可能とした。

II. *Helicobacter pylori*の消化器癌発癌への関与

肝細胞癌組織において17例中65%で*H. pylori*の存在を証明し、肝侵入*H. pylori*が肝臓における多段階発癌の1因子であることが示唆された。さらに大腸癌組織では、原発巣55%、肝転移巣65%、肺転移巣73%で*Helicobacter*が検出されたが、大腸癌以外の癌からは検出されず*Helicobacter*と大腸癌との関連性が示唆された。

III. HIV gp120に対する新たな免疫反応惹起法の開発

HIV感染症に対するワクチン開発を目指しMol-Craft法による免疫原性の増強を検討した。gp120 V3loop エピトープと α ヘリックス含有ペプチドをコードする多機能マイクロ遺伝子をデザインし、創製された人工蛋白質を免疫してHIVに対する液性免疫誘導を評価した。その結果、人工蛋白質の免疫からエピトープに対する強い免疫誘導が得られた。更にウイルス粒子と人工蛋白の共免疫によりウイルス中和抗体が得られ、繰り返しの原理とする人工蛋白質は α ヘリックス内にエピトープが提示されることにより強い抗原提示能を得ることが示された。

IV. APCノックアウトマウスでの抗腫瘍抗体の作製

APCノックアウトマウスに樹状細胞と癌細胞との融合細胞を免疫後IL-12を投与すると腫瘍細胞

に対する抗体が誘導される。この抗体が認識する特異抗原を同定する目的で、免疫マウスの脾臓を用いてモノクローナル抗体を作成した。腫瘍特異的クローンが数十種得られヒト癌細胞に反応するクローンも存在した。今後これら抗体を利用して特異抗原の分離・同定を行う。

V. ミッドカイン (MK) の脳虚血治療への応用

MKの脳虚血治療への応用として、血液脳関門の問題克服のために、MKとHIV tatの融合蛋白(MK-tat)を構築し、マウスに投与してMKの局在を免疫組織化学的に証明した。その結果、MK-tat投与群でのみ大脳と小脳にMK陽性細胞が認められた。

VI. 血管新生と細胞移植による心臓再生に関する研究

心筋梗塞治療法確立のためにミニプタの虚血心モデルを作製し、虚血心筋にHIF-1導入を行って血管新生を促した結果、細冠動脈・側副血行・相対的血流量の増加を認め心機能改善を証明した。さらに心筋への分化誘導と再生を目指して、骨格筋由来satellite cellを梗塞心筋モデルに投与し、その心筋への生着と骨格筋であることを証明した。

VII. 6面照射パスボックスの開発

6面照射パスボックスについて、細菌、真菌、ウイルスを用いてその生物学的検証を行い、従来の1面あるいは2面照射に比べ極めて有用な殺菌効果があることを証明した。

VIII. ウイルスペクターを用いた腫瘍の治療法の開発

ニトロソウレア系抗癌剤は優れているが、DNA修復酵素(MGMT)が発現するため薬剤耐性細胞が出現する。そこで本薬剤耐性の脳腫瘍細胞に対しMGMT-antisense(MGMT-AS)およびribozyme(RZ)を発現するベクターの効果を検討した。その結果本ベクターはmRNA^{MGMT}の翻訳を阻害し、動物実験ではMGMT-AS, RZ共に本薬剤に対する感受性を回復した。一方大腸癌などでは抗アポトーシス作用を持つサバイビン(SVV)の過剰発現のため抗癌剤などが効きにくい。そこでSVVのantisense(SVV-AS)であるEPR-1を発現する腫瘍細胞を作製しその効果を検討した。その結果、SVV-ASはSVVの発現を抑制し細胞分裂能や抗アポトーシス作用、抗癌剤の耐性や動物での腫瘍増殖能を低下さ

せた。一方、白血病治療薬である ara-C は骨髄由来細胞に有効だが固形腫瘍に対し有効性は低い。これは ara-C リン酸化酵素 (CK) の発現が接着細胞で弱いからである。そこで CK 発現ベクターの効果も固形腫瘍で検討した結果、扁平上皮癌細胞および大腸癌細胞において本ベクター投与で腫瘍は ara-C に対して強い感受性を示した。本抗癌剤は他の自殺遺伝子系に比べ有効濃度が低いことやヒト由来遺伝子のため免疫原性が少ないなど利点が多く、今後の腫瘍の遺伝子治療の利用が期待される。

IX. 遺伝子の修復メカニズムに関する研究

遺伝子は内的・外的要因によりミスマッチ塩基対やループ状などのエラー鎖を形成する。しかしこれらを修復するシステムが存在し、ヒトでは MSH2/MSH6 がミスマッチ塩基対と小ループ状 DNA を、MSH2/MSH3 は大ループ状 DNA を認識し、MLH1/PMS2 と共同して遺伝子の修復を行う。その中心的役割りを果たしているのが MSH2 であるがその作用機序は不明である。そこで本年度はアルキル化剤 (MNNG など) で誘発された DNA ダメージに対する修復機序について調べた。その結果、MNNG の HeLa 細胞への添加は細胞質だけでなく核内の MSH2 の速やかな増加を引き起こし、他のアルキル化剤である MNU などでも同様の結果を得た。さらにこれら修復蛋白の 1 次構造であるアミノ酸配列から推定した結果、核内移行シグナルは MSH6 の N 末端付近に存在するが MSH2 には存在せず、逆に核外移行シグナルは両蛋白の中央付近に存在することが明らかとなった。これらのことから MSH2 は単独では核内に移行せず、MSH6 に依存して核内へ速やかに移行する。さらに遺伝子修復を完了した後に MSH2 と MSH6 の複合体は別々に核外へ移行するものと思われる。

X. 高度感音難聴モデルマウスの聴覚系機能解析

本モデルマウスは左右への毎秒 1-5 回転の回転運動を伴う運動性失調マウスであり、71-90 デシベル以上の音が聞こえない内耳性の高度難聴を示す遺伝性感音難聴マウスである。これはマウス用電極の作製が成功し、得られた聴性脳誘発電位 (聴性脳幹反応; ABR) で 9.5 Hz, 35-100 デシベルの間で無反応であった事、および難聴の原因に直接関与していると思われる蝸牛螺旋神経節ニューロンの脱落による。このモデルマウスは飼育中に突然でんかん様症状を起こした Jcl: ICR マウスのメス 3 匹を起源とし、左右への回転運動という表現型をもとに我々が

分離・樹立を行ったものである。このマウスはその症状発現と繁殖性は安定しているものの産仔数に対し成育する仔数は低率であったが飼育環境の充実と母親の栄養補充等を図った結果、成育仔数の増加と成育仔のほぼ 100% で症状発現が観察できるようになった。また難聴機能に關与する形態変化を観察するため、マウスを各週齢に分けて脱灰組織標本を作製し検討を行っている。

XI. ヒト造血幹細胞に対する遺伝子導入に関する研究

免疫不全マウス骨髄を再構築するヒト造血幹細胞へ遺伝子導入を行うことがヒト造血幹細胞に対する遺伝子治療に最も近い系であるが、ヒト造血幹細胞に対する遺伝子治療ではその導入効率が低いことが問題である。この問題を解決するために、我々は臍帯血 CD34 陽性細胞へレトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行い免疫不全マウス骨髄を再構成させた後、導入効率の低さを遺伝子導入細胞を免疫不全マウス生体内で選択的に増殖させて結果的に遺伝子導入細胞の割合を高める研究を行うことを計画した。その前段階として約 2 年間にわたり造血前駆細胞や幹細胞を豊富に含むことが知られているヒト臍帯血より単核球分画を分取後、放射線照射した免疫不全マウスに静注し、このマウスにヒト細胞を生着させる検討を行い、免疫不全マウスに高率にヒト細胞を生着させる系をつくることができた。移注方法による生着の効率、生着部位の差の検討を行った。また抗凝固剤として CPD を用いて臍帯血中の CD34 陽性細胞数を ProCOUNT のキットで行った。

「点検・評価」

研究に関し、本講座の研究は広い分野にわたっており、本年度は大学 1 号館への引越し準備などで研究活動が少なからず制約された年度であったが、スタッフ各自がそれぞれ充分では無いがある程度の目標を達成できたと自負している。また教室内だけでなく消化器・肝臓内科や ME 研究室などとの学内共同研究や学外その他機関との共同研究もそれなりに成果が出ており、扶桑薬品工業、キャンノン、癌研究所、戸板女子短期大学、上智大学理工学部およびハーバード大学ブリカム&ウイメンズ病院整形外科との共同研究から得たものはスタッフ各自の貴重な財産となると確信している。来年度は新体制のもとでヘルペスウイルス、特にサイトメガロウイルスとヘルペスウイルス 6 型に関する研究に教室員全員が一致

団結し、今までに得た知識やテクニックをもってより一層の発展が期待される。

教育に関し、本講座担当の免疫学、ウイルス学及び免疫学・ウイルス学実習を最新の機器の揃った講義室・実習室で初めて行い、学生だけでなく教員も充分満足したと思う。また講義室と研究室の大半が同じ建物内にあるため学生が比較的自由に研究室に出入りすることができ、学生にとって各研究室が身近になったと思う。研究室配属では研究テーマ「免疫不全マウスにヒト臍帯血造血幹細胞を生着させる検討」と「悪性腫瘍に対する遺伝子治療実験：サブイピン蛋白をターゲットとして」に3名の学生が希望し研究指導を受けた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama M, Yamada O, Kanda N, Akita S, Kawano T, Ohno T, Mizoguchi H, Eto Y, Anderson KC, Yamada H. Telomerase overexpression in K562 leukemia cells protects against apoptosis by serum deprivation and double-stranded DNA break inducing agents, but not against DNA synthesis inhibitors. *Cancer Lett* 2002; 178: 187-97.
- 2) Gong J, Koido S, Chen D, Tanaka Y, Huang L, Avigan D, Anderson K, Ohno T, Kufe D. Immunization against murine multiple myeloma with fusions of dendritic and plasmacytoma cells is potentiated by interleukin 12. *Blood* 2002; 99: 2512-7.
- 3) Yamamoto T, Manome Y, Nakamura M, Tanigawa N. Down-regulation of survivin expression by induction of effector cell protease receptor-1 reduces tumor growth potential with increased sensitivity to anticancer agents in human colon cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2316-24.
- 4) Hasegawa N, Watanabe M, Inoue H, Kobayashi N, Kojima H, Manome Y. Mutant ICR mouse, kuru2, manifests hearing impairment and abnormal behavior. *In Vivo* 2002; 16: 349-60.
- 5) Kojima H, Iida M, Miyazaki H, Koga T, Moriyama H, Manome Y. Enhancement of ara-C sensitivity in squamous cell carcinoma cell line transfected with deoxycytidine kinase. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 708-13.
- 6) Manome Y, Yoshinaga H, Watanabe M, Ohno T. Adenoviral transfer of antisenses or ribozyme to O⁶-methyltransferase mRNA in brain-tumor model resistant to chlorourea. *Anticancer Res* 2002; 22: 2029-36.
- 7) Kikuchi T, Ohno N, Ohno T. Maturation of dendritic cell induced by Candida beta-D-glucan. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 1503-8.
- 8) Kikuchi T, Akasaki Y, Abe T, Ohno T. Intratumoral injection of dendritic and irradiated glioma cells induces anti-tumor effects in a mouse brain tumor model. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 424-30.
- 9) Kikuchi T, Abe T, Ohno T. Effects of glioma cells on maturation of dendritic cells. *J Neurooncol* 2002; 58: 125-30.
- 10) Nakamura M, Manome Y, Ohno T. Experimental gene therapy for colon carcinoma both in vitro and in vivo using a deoxycytidine kinase suicide gene together with cytosine arabinoside. *Jikeikai Med J* 2002; 49: 173-81.
- 11) Iwano K, Manome Y, Ohno T. Prevention of arterial stenosis after balloon injury using an adenoviral vector encoding deoxycytidine kinase cDNA with cytosine arabinoside. *Jikeikai Med J* 2002; 49: 149-55.
- 12) Kunieda T, Manome Y, Nakamura M, Yoshida H, Kawamura T, Ohno T. Development of a novel in vitro culture system: To investigate the effect of hydrostatic pressure on rennin-angiotensin system for monocyte. *Jikeikai Med J* 2002; 49: 13-21.
- 13) Yokono A, Nakamori S, Nakamura M. In Vitro Neutralization of Human Immunodeficiency Virus Type-1 subtype B and E with humanized monoclonal antibody NM-01. *Jikeikai Med J* 2002; 49(1): 3-11.

II. 総説

- 1) 大野典也. 樹状細胞とがん細胞の融合ワクチン. *血腫瘍* 2002; 45: 36-43.
- 2) 大野典也. DNA医学とオーダーメイドの医療. *江戸川医学会誌* 2002; 20: 97-106.

III. 学会発表

- 1) 塩畑雅之, 宮地洋一郎, 久下正一, 大野典也, 中村真理子. UV六面照射パスボックスの開発. 第20回空気清浄とコンタミネーションコントロール研究会. 東京, 4月.
- 2) 大野典也. 近未来の医療と細胞治療. 寿恵会. 東京, 6月.
- 3) Ohno T. Gene therapy and cell therapy Today and Tomorrow. Biotechnology Strategy Planning Meeting for TAIWAN Government. Taipei, June.

- 4) Ohno T. New Approach to Cancer Immunotherapy: Immunotherapy against Malignant Brain Tumor. The Korea Society for Neuro-Oncology Annual Meeting. Seoul, June.
- 5) 大野典也. 近未来の医療と細胞治療. 雄勝郡医師会年次総会. 秋田, 8月.
- 6) 大野典也. バイオベンチャー開発拠点事業. 大学1号館完成記念国際シンポジウム. 東京, 9月.
- 7) 大野典也. ガン治療薬開発の新しい戦略. 第29回日本小児臨床薬理学会. 東京, 9月.
- 8) 大野典也. (特別講演)最新医療と臍帯血保存「臍帯血中ステムセルと細胞治療」. 愛媛県産婦人科医会学術講演会. 愛媛, 10月.
- 9) 伊藤恭子, 根岸道子, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 中村真理子, 大野典也. 肝細胞癌における *Helicobacter pylori* の検出. 第61回日本癌学会総会. 東京, 10月.
- 10) 中村真理子, 芝 清隆, 大野典也. 人工タンパク質を用いた HIVgp120 に対する強い免疫反応惹起法の開発. 第119回成医会総会. 東京, 10月.
- 11) 大野典也. DNA 医学とオーダーメイドの医療. 江戸川医師会. 東京, 11月.
- 12) Ito K, Nakamura M, Negishi M, Torii A, Toda G, Ohno T. Detection of *Helicobacter pylori* in hepatocellular carcinoma. Conference on *Helicobacter Pylori*: Basic Mechanisms to Clinical Cure 2002. Maui, Nov.
- 13) 大野典也. 近未来の医療: 細胞治療. 東京ロータリー. 東京, 11月.
- 14) 中村真理子, 芝 清隆, 大野典也. 人工タンパク質を用いた HIVgp120 に対する中和抗体作製法の開発. 第16回日本エイズ学会. 名古屋, 11月.
- 15) 大野典也. DNA 医学と感染症. 退任記念講義. 東京, 1月.
- 16) 大野典也. Cell Therapy of Human Cancer. DNA 医学国際シンポジウム. 東京, 3月.
- 17) 渡辺美智子, 馬目佳信, 長谷川紀子(戸板女子短大). 高度感温難聴モデルマウスの繁殖・維持と聴覚系機能解析. 文部科学省科学研究費補助金・特定領域研究「総合脳」平成13年度採択班員研究成果報告会. 東京, 12月.
- 18) 渡辺美智子, 馬目佳信, 長谷川紀子(戸板女子短大). 高度感音難聴モデルマウスの繁殖・維持と機能解析. 4th Cell Biology Summer Meeting. つくば, 7月.

ニュース 2002: 31: 10.

- 3) 中村真理子. AIDS 脳症: 分子誘導因子ミッドカインによる HIV 増殖機構の解明とエイズ脳症治療への応用. 公益信託加藤記念難病研究財団助成基金助成研究報告 2003; 15: 33-41.
- 4) 大野典也. HIF-1 α 遺伝子治療による心臓再生. 平成13-14年度科学研究費補助金(基盤研究 B2) 研究成果報告書. 2003.

V. その他

- 1) 大野典也. NHK クローズアップ現代取材. 2002年11月.
- 2) 大野典也. コラム感染「危機管理システムの構築を」. デュポンソントラ メディカルファブリック

微生物学講座第2

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

研究概要

I. 黄色ブドウ球菌変異株の解析

黄色ブドウ球菌の病原性の解明を目的として、弱毒変異株の解析を行っている。これまで、黄色ブドウ球菌株 Cowan I 由来のファージ耐性変異株では、野生株と比べて細胞壁タンパクの顕著な減少がみられ、このことが変異株の病原性の低下を引き起こしていると考えられること、またこの細胞壁タンパクの減少は、既知のメカニズムでない他の機構によって生じていることを報告した。この現象のメカニズムを解明するため、トランスポゾンを用いてファージ耐性変異株を作製した。得られたいくつかのクローンについて細胞壁タンパク量を調べたところ、野生株と比べて減少しているものが見られた。またサザンブロットにより、各クローンでは1つしかトランスポゾンの挿入がおきていないことを確認した。今後、トランスポゾンの挿入部位の同定と、関連する遺伝子の解析を進めていく。

II. アトピー性皮膚炎患部由来黄色ブドウ球菌の性状および食細胞との相互作用

アトピー性皮膚炎患部には、極めて高頻度に黄色ブドウ球菌の棲息が認められ病状の増悪因子と考えられているが、宿主との相互作用についての詳しい解析は成されていない。本年度は、アトピー性皮膚炎患部より単離された黄色ブドウ球菌 A151 株の性状、および、この菌に対する宿主細胞、特にマクロファージの応答について、フィブロネクチン (FN) との関連に着目し検討した。

前年度報告したように、黄色ブドウ球菌は FN 結合因子 FnBP を菌表面に発現し、この因子を介して効率よく宿主組織に定着する。一方、FN を結合した黄色ブドウ球菌は、食細胞であるマクロファージに VLA-5 を介して認識され易く、その結果、貪食を受けやすいことが明らかになっている。今回は A151 について、FN の結合量、および FnBP の発現と遺伝子の構造を検討した。実験室株 Cowan I と比較して FN 結合量は半分以下であり、PCR による解析の結果、Cowan I では 2 種類の isoform (FnBPA, FnBPB) がみられるのに対して A151 では FnBPA

に相当する産物のみが確認され、FN 結合領域の構造にも相違があることが判った。さらに、発現している FN 結合成分の検討から、A151 では FnBPA に該当するシグナルのみが認められた。これらは、A151 における FnBPB の欠損ないしは変異を示唆するものである。

マウス腹腔炎症性マクロファージによる貪食について Cowan I と比較検討した結果、Cowan I では FN を結合したものに対して顕著な食菌を示したが、A151 では FN 結合・非結合間の差は極僅かであった。また、VLA-5 の FN 認識配列 RGD による FN 処理菌貪食に対する阻害効果も、Cowan I では顕著であるが、A151 の場合にはほとんど認められなかった。

これらのマクロファージにおいて、VLA-5 の活性化に伴う細胞接着装置の形成について検討したところ、Cowan I では、FN を結合した菌を認識したマクロファージで顕著な接着装置の形成が認められ、これは RGD の添加によって抑制されたのに対し、A151 では FN 結合による装置形成促進および RGD 添加による抑制のいずれも認められなかった。

以上から、今回検討したアトピー性皮膚炎由来の黄色ブドウ球菌は、少なくとも FN 結合能は弱く FN マトリクスを介した宿主組織への定着力も低い事が予想される一方、食細胞の活性化も誘導しないことから、宿主の自然防御および獲得免疫の成立には抵抗性が高いものと考えられる。

III. アトピー性皮膚炎患部由来黄色ブドウ球菌の線維芽細胞による取り込み

線維芽細胞 NIH/3T3 細胞 (以下、3T3 細胞) は黄色ブドウ球菌をよく取り込むことがこれまでに明らかになっている。食細胞ではない線維芽細胞の貪食作用において FN がどのように関わるかを検討した。FN を結合した Cowan I の取り込みは非結合菌の場合より有意に減少したが、A151 の場合は若干の減少に留まった。FN の細胞接着活性部分に相当する GRGDSP ペプチドによる取り込み阻害効果は認められなかった。この結果と、3T3 細胞自身が FN を産生してその細胞表面にネットワークを構成していることを考え合わせると、3T3 細胞による菌の貪食に対しては FN がオプソニンとしての役割を果たしていないと考えられた。

IV. 黄色ブドウ球菌感染線維芽細胞に誘導されるアポトーシス

黄色ブドウ球菌に感染した 3T3 細胞を 24 時間以

上培養するとアポトーシスが誘導されるが、通常用いている10%仔牛血清含有DMEM（以下、CS-DMEM）よりも、Ehrlich細胞刺激によりマウス腹腔内に滲出してくる腹水で培養した方が強く誘導されることがすでに明らかになっている。また、非感染細胞でも腹水で培養するとアポトーシスを起こすが、その程度は感染細胞に比べて低いことも明らかである。

腹水の代わりにEhrlich細胞を *in vitro* で培養して得た上清 (conditioned medium, 以下、E-CM) を用いたところ、黄色ブドウ球菌感染および非感染3T3細胞にアポトーシスが誘導された。アポトーシスはこれまでと同様に、DNAラダー形成とTUNEL法による染色で確認した。アポトーシスが認められるよりも早い時期の細胞にTNF- α レセプターが検出されることから、E-CM中のTNF- α が細胞にアポトーシスを誘導している可能性があることと、黄色ブドウ球菌が感染するとTNF- α に対する細胞の応答が亢進する可能性がある、と考えられた。E-CM中のTNF- α の濃度は20~30 pg/mlであったが、同濃度のTNF- α を含むCS-DMEMでは非感染細胞にアポトーシスを誘導することはできない。従って、E-CMにおけるアポトーシス誘導にはTNF- α 以外の要因の関与も推測された。

「点検・評価」

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

ファージ受容体欠損変異株の低病原性について解析が進められたが、細胞壁タンパクの減少と病原性の低下との相関が推定されたものの、最終的な結論が得られるにはなお一層の解析が必要であるという状況である。今後この変異株を用いた検討を推進すると同時に、これと並行して、分子遺伝学的手法により病原性の低下した新しい変異株が分離されたのでこの線にそった解析が進むと考えられる。

従来、マクロファージの黄色ブドウ球菌感染症における役割はあまり注目されていなかった。近年になってフィブロネクチンを介する両者の関係が示唆されるになり、黄色ブドウ球菌による感染の過程にマクロファージが本質的な役割を果たしているのではないかという推測がなされるに至った。特にフィブロネクチンが関係する現象において黄色ブドウ球菌とコアグラゼ陰性ブドウ球菌の間にある反応の違いにより黄色ブドウ球菌独自の特性が浮き彫りになっていると考えられる。アトピー性疾患における黄色ブドウ球菌の病原性などもマクロファージとの

反応性を検討することにより新しい側面が解明されるであろう。

従来、黄色ブドウ球菌は典型的な細胞外増殖性寄生体と考えられており、黄色ブドウ球菌を取り込んだ線維芽細胞がアポトーシスを起こすという現象は従来の黄色ブドウ球菌感染症に関する一般的常識を覆すものであるが、創傷部位における同菌の生態と関係した現象と考えられる。本年度もそれなりの結果が得られたが今後種々のサイトカイン存在下における線維芽細胞の反応を検討することにより、黄色ブドウ球菌が保有する病原性の本態が明らかになってくるであろう。

講義や実習については教職員全員が協力して内容が充実したものになっていると思うが、研究については時間の使い方を中心とした創意工夫が必須と考えられた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shinji H, Seki K, Tajima A, Uchida A, Masuda S. Fibronectin bound to the surface of *Staphylococcus aureus* induces association of Very Late Antigen 5 and intracellular signaling factors with macrophage cytoskeleton. *Infect Immun* 2003; 71: 140-6.
- 2) 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 村井美代(埼玉県立大), 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌を取り込んだ線維芽細胞に誘導されるアポトーシスに関する考察. *Bacterial Adherence & Biofilm* 2002; 16: 39-43.

III. 学会発表

- 1) 関 啓子, 益田昭吾. NIH/3T3細胞に誘導されるアポトーシス—黄色ブドウ球菌およびサイトカインの影響について—. 第75回日本細菌学会総会. 横浜, 4月. [日細菌誌2002; 57: 162]
- 2) 進士ひとみ, 益田昭吾. VLA-5/fibronectinを介したmacrophageの*S. aureus* 貪食機構. 第75回日本細菌学会総会. 横浜, 4月. [日細菌誌2002; 57: 318]
- 3) 田嶋亜紀子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌変異株PhR11の性状解析. 第75回日本細菌学会総会. 横浜, 4月. [日細菌誌2002; 57: 227]
- 4) 関 啓子, 進士ひとみ, 田嶋亜紀子, 村井美代(埼玉県立大), 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌を取り込んだ線維芽細胞に誘導されるアポトーシスに関する考察. *Bacterial Adherence & Biofilm* 第16回学術集會. 大分, 7月.
- 5) Murai M (Saitama Pref Univ), Seki K, Hoshina S, Kohno M, Machida K, Masuda S. The abilities

of *Staphylococcus aureus* clinical isolates for internalization by and apoptosis in BALB/3T3 cells. 10th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections. Tsukuba, Sept.

6) Tajima A, Shinji H, Seki K, Masuda S. Characterization of phage-resistant mutant, *Staphylococcus aureus* PhR11. 10th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections. Tsukuba, Sept.

7) 進士ひとみ, 関 啓子, 内田敦子, 田嶋亜紀子, 益田昭吾. インテグリンを介したマクロファージの黄色ブドウ球菌貪食機構の解析. 第111回東京慈恵会医科大学 8) 成医会総会, 東京, 10月. [慈恵医大誌 2002; 117: 389-90]

8) 村井美代(埼玉県立大), 関 啓子, 益田昭吾. 黄色ブドウ球菌 A191 株により BALB/3T3 細胞に誘導されるアポトーシス誘導機構の解析. 第75回日本細菌学会総会, 横浜, 4月. [日細菌誌 2002; 57: 162]

V. その他

1) 関 啓子. (訳) 13章 原核生物の多様性: 細菌. 関 啓子, 室伏きみ子 監訳. Brock 微生物学. 東京: オーム社; 2003. p. 461-552.

2) 関 啓子. (訳) 19章 宿主-寄生体相互関係. 関 啓子, 室伏きみ子 監訳. Brock 微生物学. 東京: オーム社; 2003. p. 783-810.

3) 関 啓子. (訳) 20章 免疫の概念. 関 啓子, 室伏きみ子 監訳. Brock 微生物学. 東京: オーム社; 2003. p. 811-63.

4) 関 啓子. (講演) 微生物. 「ミクロの不思議な世界」展セミナー. 東京, 4月.

環境保健医学講座

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

研究概要

I. 実験医学

1. CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 小核試験

染色体異常試験において数的異常のみを示した9物質 (Ethyl vanillin, Nitrobenzene, 1-Nitropyrene, p-Nitrotoluene, Calcium citrate, Nyliadin hydrochloride, Propazine, m-Nitrotoluene, Ethyl cinnamate) について小核試験 (連続処理法) を行った結果, 溶媒対照値と比較して小核の誘発が顕著に認められたものは前者4物質, 認められなかったものは後者5物質となった。数的異常のみを示す物質が, 必ずしも小核の誘発を示すとは限らないことがわかった。

2. 電磁場の染色体異常誘発に関する研究

疫学調査によると, 電磁場曝露により小児白血病と脳腫瘍の発生率が高くなるとの報告がある。また我々は, 日常生活環境中において電磁場や種々の化学物質に曝露している。そこで, 染色体異常誘発物質 (シスプラチン) の染色体異常誘発頻度に与える電磁場曝露の影響を新生仔ラット抹消血およびアストロサイトをを用いた小核試験により検討した。電磁場単独曝露 (50 Hz, 10 mT) では, 末梢血では小核誘発頻度が高くなったが, アストロサイトでは有意差はなかった。新生仔ラットにシスプラチンと電磁場を複合曝露すると, 末梢血およびアストロサイトともにシスプラチンによる小核誘発頻度は電磁場曝露により有意に高くなった。

3. 化学物質の神経毒性評価法に関する研究

N18D2 細胞 (神経細胞と神経芽細胞種のハイブリッド株) の膜電位が神経毒性物質により抑制されることを明らかにしてきた。今年度は, ニコチンを用いて time-study を行ったところ, 曝露直後に膜電位が亢進し, その後抑制された。さらに亜硫酸ナトリウムについて検討したところ, 膜電位活性抑制作用を示した。(本研究の一部は, 文部科学省科学研究費補助金による)

4. CHL細胞を用いたマイクロシスチン(MC)による遺伝毒性の研究

肝臓発癌プロモーター物質として知られるMCについて、CHL細胞を用いて小核試験を行った。MC-LRおよびMC-RRについて短時間処理法と連続処理法を行った。短時間処理法は、代謝活性化を用いる場合(+S9法)と用いない場合(-S9法)とで行い、増殖期にある細胞を被験物質にて6時間処理し、その後18, 42, 66時間培養した後、標本を作製した。連続処理法は、24, 48および72時間培養し、標本を作製した。その結果、MC-LRの濃度が2.5, 5, 10 $\mu\text{g/ml}$ で、連続処理48および72時間の場合、小核の誘発頻度は高値を示した。一方、短時間処理の6-66時間でも高値を示した。MC-RRの小核誘発頻度は低値を示した。

5. 乱用薬物の生体に与える影響

社会的に大きな問題である薬物乱用を撲滅する一環として、政府は乱用薬物の毒性に関する新たな研究を提唱している。日本の薬物乱用は覚せい剤のメタンフェタミンが非常に多く、最近ではケタミンの乱用が広がりつつある。そのため、薬物の乱用方法の実態に着目し、メタンフェタミンの毒性については肝障害増悪、高体温による死亡、酸化ストレスの面から、ケタミンについては合成したニトロソ体の変異原性について研究を行っている。

6. 尿中代謝物分析におけるアヘン又はヘロイン摂取の推定

アヘン又はヘロイン乱用者の尿中代謝物を分析し摂取薬物を特定することを目的とし、モルヒネ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い、尿から検出されたモルヒネおよびコデインのガスクロマトグラフィー/質量分析法によるクロマトパターンを分類し摂取薬物の推定を行っている。

II. 環境調査研究

1. 中国東北部における飲料水中のマイクロシスチン(MC)汚染に関する研究

前年度に続き高感度な酵素免疫測定法(ELISA)を用いて、中国東北部における肝臓癌高死亡率地区の水源地および飲料水中のMCの濃度を測定した。かつ、環境水中のCOD、硝酸、亜硝酸、アンモニウム、pHおよび蛇口の残留塩素濃度を測定した。その結果、中国東北部に肝臓癌高死亡率地区の水源地は富栄養化しており、MC濃度が高かった。以上の結果飲料水の汚染と不完全な浄水処理が大きな問題であった。

III. 疫学・ストレス解析評価・情報処理

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

EBM(Evidence-Based Medicine)の方法論、実践方法を検討している。地域保健分野として東山梨コホートなどのデータから各種疾患リスクファクターの検討をしている。全国レベルでは、特定疾患の疫学調査(発症率、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、福島県相馬郡飯舘村で、1988年から1999年の間に地域健康診断を受診した4212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. 侵襲的臨床検査法が人体に与えるストレスの研究

平成4年第3次保健事業計画に、大腸がん検診が加えられ、その2次検診として大腸内視鏡検査(以下CF)が一般的に行われるようになった。CFは侵襲的な検査法で、安全に配慮して行うことが重要である。われわれは、各種疾病、生活習慣とCF侵襲を比較し、CF侵襲の修飾因子に関して検討した。

5. 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。

6. 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、動脈硬化症進展の評価を可能とする非侵襲的な方法である。当院に導入された MSCT (multislice CT) により、撮像したデータから冠状動脈指数を求め、動脈硬化症の重症度や進展を推測した。

7. 日本における小児糖尿病 (1 型糖尿病) の予後の観察的疫学研究

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

「点検・評価」

本年度は (a) 実験医学、(b) 環境調査研究、(c) 疫学研究・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) 染色体構造異常試験にて倍数体のみ陽性を示した 9 物質を *in vitro* 小核試験にて検討し 4 物質の陽性を確認した。(a-2) 電磁場曝露により染色体異常誘発頻度が高くなるかを検討した。曝露により新生児ラットでは末梢血小核誘発頻度および新生仔ラットアストロサイトでの主核は陰性であったが、シスプラチンとの複合曝露ではいずれも陽性を示した。(a-3) N18D2 細胞を用いて化学物質の神経毒性評価法を検討した。(a-4) CHL 細胞によるマイクロシスチン (MC) の小核誘発能試験を行ったところ連続処理にて有意の増加を示した。(a-5) 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 MC (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・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大腸内視鏡検査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を multislice CT を用いて行っている。(c-6) 小児糖尿病 (1 型糖尿病) のコホート全国調査が進行中であ

る。(c-7) 磁場および携帯電話の疫学調査も進行中である。

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 17 号および地域保健実習報告書 (平成 14 年度版) を刊行した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nagai A (Shimane Med Univ), Suzuki Y, Baek S (Pusan Univ), Lee KS (Catholic Univ), Lee MC (Chonnam Univ), McLaren JG (Univ Brit Columbia), Kim SU (Ajou Univ). Generation and characterization of human hybrid neurons produced between embryonic CNS neurons and neuroblastoma cells. *Neurobiol Disease* 2002; 11: 184-98.
- 2) Suzuki Y, Kawada M, Nakamura K, Nishioka M, Nagamori S, Shimizu H. Induction of micronuclei in FLC-4 human hepatocellular carcinoma cell by mutagenic agents. *Environ Sci* 2002; 9: 309-18.
- 3) Takahashi A, Miyakoshi Y, Sano H, Toyama Y, Suzuki Y. Genotoxic effects of nitrosamine compounds in a human liver cell line (FLC-4). *Jikeikai Med J* 2002; 49: 143-8.
- 4) 津久井充広, 豊島裕子. 指尖容積脈波波高変動係数を指標にした大腸内視鏡検査時の自律神経機能と生活習慣との関係に関する研究. *慈恵医大誌* 2002; 117: 323-33.
- 5) 豊島裕子, 清水英佑. 某企業における出向者の健康状態に関する調査. *産業衛誌* 2002; 44: 242-9.
- 6) 劉丹, 清水英佑, 堤智昭 (医薬品食品衛生研), 朴仙花 (中国黒龍江省牡丹江市衛生防疫所), 岡部雅史 (法政大), 上野芳夫 (環境科学研). 中国東北部における水中マイクロシスチン汚染の研究. *慈恵医大誌* 2003; 118: 69-77.
- 7) 佐野浩齋, 宇都宮一典, 蔵田英明, 松島雅人, 縣俊彦, 成宮学, 平塚任, 清水英佑, 田嶋尚子. 糖尿病早期腎症に対するプロブコールの有用性の検討. *Ther Res* 2002; 23: 1487-95.
- 8) 縣俊彦, 豊島裕子, 中村晃士, 西岡真樹子, 佐野浩齋, 清水英佑, 佐伯圭一郎 (大分看護大), 稲葉裕, 黒沢美智子 (順天堂大), 石原英樹, 木村謙太郎, 栗山喬之 (千葉大). 在宅人工呼吸療法 6 病態の患者数推計. 第 21 回 SAS ユーザー会総会研究発表論文集 2002; 21: 533-8.
- 9) 縣俊彦. 医学, 看護学生の医療(看護)情報学, 生

物統計学の認識, 理解, 行動. 医療情報学 2002; 22: 625-6.

II. 総 説

- 1) 佐野浩齋, 西村理明, 田嶋尚子. 小児糖尿病の疫学. 日臨 2002; 増刊 (新時代の糖尿病学 3): 693-700.
- 2) 佐野浩齋, 西村理明, 田嶋尚子. 若年者における肥満と耐糖能障害. 内科 2003; 91(1): 181-2.
- 3) 縣 俊彦, 田嶋尚子. エビデンスの検索と活用法. 日臨 2002; 60(9): 123-33.
- 4) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・正常か異常か. 臨床医 2002; 28(4): 524-32.
- 5) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・診断用検査. 臨床医 2002; 28(5): 653-9.
- 6) 縣 俊彦. クリティカルパスと EBM. Diabets Frontier 2002; 13(4): 450-7.
- 7) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・1次研究の批判的吟味. 臨床医 2002; 28(7): 1761-6.
- 8) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・予後. 臨床医 2002; 28(9): 2044-53.
- 9) 縣 俊彦. 臨床医学研究の方法論・総括. 臨床医 2002; 28(11): 2341-50.
- 10) Agata T, Shimizu H. EBM (Evidence-Based Medicine) and the art of medicine. Jikeikai Med J 2002; 49(2): 101-13.

III. 学会発表

- 1) 豊島裕子, 齋藤千徳, 鈴木文武, 山本和弘, 清水英佑. 若年健常男性における暗算負荷中の自律神経機能に関する研究. 第 72 回日本衛生学会総会. 津, 3 月
- 2) 豊島裕子, 清水英佑. 負荷自律神経機能検査による虚血性心疾患リスクの評価. 第 99 回日本内科学会総会. 名古屋, 3 月.
- 3) 豊島裕子, 清水英佑. 企業におけるメンタルヘルスの現状. 第 75 回日本産業衛生学会. 神戸, 4 月.
- 4) 豊島裕子, 清水英佑. 若年健常男性における暗算負荷中の自律神経機能の変動. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月.
- 5) 豊島裕子, 清水英佑. 生活習慣改善支援システム「ハビット」を利用した, 工場労働者に対する保健指導後の行動変容に関する研究. 第 61 回日本公衆衛生学会総会. さいたま, 10 月.
- 6) 辛島 仁, 豊島裕子, 清水英佑. 生活習慣改善支援システム「ハビット」で調べた, パイロットと航空会社陸上勤務者の生活習慣の違い. 第 61 回日本公衆衛生学会総会. さいたま, 10 月.
- 7) 豊島裕子, 津久井充広. 大腸内視鏡挿入時の自律神経機能の変動. 第 55 回日本自律神経学会総会. さいたま, 10 月.

- 8) 佐野浩齋, 松島雅人, 縣 俊彦, 清水英佑, 田嶋尚子. 糖尿病患者足底の領域別知覚閾値一室温の違いによる変化に関してのサーモグラフィーとモノフィラメントを用いた検討一. 第 45 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5 月.
- 9) 中村晃士, 牛島定信, 上別府圭子, 縣 俊彦, 清水英佑. 大学生の自己評価一完全主義傾向と自己愛傾向の意義をめぐって一. 第 21 回日本 SAS 学会. 東京, 8 月.
- 10) 劉 丹, 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 変異原性試験に用いる溶媒による肝ミクロゾーム画分の P-450 活性に及ぼす影響. 第 31 回日本環境変異原性学会. 東京, 11 月. [環境変異原研究 2002; 11(要旨集): 94]
- 11) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場曝露の脳腫瘍誘発性の検討一in vivo 新生仔ラットアストロサイト小核試験を用いて一. 第 75 回日本産業衛生学会. 神戸, 4 月. [産業衛誌 2002; 44(臨増): 613]
- 12) 宮越雄一, 鈴木勇司, 清水英佑. 電磁場曝露によるラットアストロサイトの小核誘発性の検討. 第 31 回日本環境変異原性学会大会. 東京, 11 月. [日本環境変異原性学会第 31 回大会プログラム・要旨集 2002; 58]
- 13) 鈴木勇司, 宮越雄一, 清水英佑. 電磁場の小核誘発に及ぼす影響. 日本環境変異原性学会第 31 回大会. 東京, 11 月.
- 14) 佐野浩齋, 宇都宮一典, 谷口幹太, 西村理明, 横田太持, 蔵田英明, 田嶋尚子, 西岡真樹子, 佐久間亨, 福田国彦, 縣 俊彦, 清水英佑. 2 型糖尿病患者の冠状動脈における Calcification Score と腎症の病期との関連について. 第 14 回日本糖尿病性腎症研究会. 東京, 12 月.
- 15) 佐野浩齋. 「糖尿病における冠状動脈硬化の定量的検討」一マルチスライス CT を用いた画像診断的アプローチ一. 第 6 回お茶の水代謝研究会. 東京, 11 月.
- 16) 縣 俊彦, 豊島裕子, 中村晃士, 西岡真樹子, 佐野浩齋, 清水英佑, 佐伯圭一郎 (大分看護大), 稲葉 裕, 黒沢美智子 (順天堂大), 石原英樹, 木村謙太郎, 栗山喬之 (千葉大). 在宅人工呼吸療法 6 病態の患者数推計. 第 21 回 SAS ユーザー一會総会. 東京, 8 月.
- 17) 縣 俊彦. 医学, 看護学生の医療(看護)情報学, 生物統計学の認識, 理解, 行動. 第 22 回医療情報学連合大会. 福岡, 11 月.
- 18) Agata T, Toshima Y, Shimizu H, Takagi H, Hayakawa T, Ryuu S, Saiki K, Kinjo Y, Inaba Y, Otsuka F, Niimura M. The study of clinical and epidemiological trends of NF1 (neurofibromatosis 1) in Japan in 1985-2000. The 16th IEA World Congress of Epidemiology. Montreal, 8 月.
- 19) 縣 俊彦, 高木廣文, 金城芳秀, 稲葉 裕, 黒沢美

智子. 複数の疫学調査から見たNF1 (neurofibromatosis 1) の臨床疫学的傾向, 特性. 第13回日本疫学会学術総会. 福岡, 1月.

- 20) Agata T, Shimizu H, Nakamura K, Nishioka M, Sano H, Tamakoshi A, Saiki K, Inaba Y, Kurosawa M, Ishihara H, Kimura K, Kuriyama T. A nationwide epidemiological study of HMV in Japan. The first ERS (European Respiratory Society) Lung Science Symposium. Taormina, Mar.

- 5) 縣 俊彦, 豊島裕子, 清水英佑, 高木廣文(新潟大), 稲葉 裕, 黒沢美智子(順天堂大), 柳 修平, 西川浩昭, 大塚藤男(筑波大), 金城芳秀, 河 正子(東大), 新村真人. あせび会NF1患者の特性. 厚生労働省特定疾患神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作成に関する研究 平成13年度研究業績. 2002. p. 9-14.

IV. 著 書

- 1) 縣 俊彦. やさしい保健統計学. 改訂3版. 東京, 南江堂; 2003.
- 2) 縣 俊彦. EBM: FAQ で学ぶ理論と実際. 中外医学社; 2003.
- 3) 清水英佑, 福本正勝, 一杉正仁, 門倉真人. 必修・公衆衛生. 医学評論社; 2003.
- 4) 清水英佑. 産業保健 I, II. 近藤喜代太郎. 公衆衛生—健康を守る社会のしくみ—. 放送大学教育振興会, 2002. p. 131-56.
- 5) 縣 俊彦. SE 他 57 部分. 和田 攻, 南 裕子, 小峰光博. 看護大辞典. 医学書院; 2002. p. 260 他.

V. その他

- 1) 鈴木勇司, 松島泰次郎(日本バイオアッセイ研究センター), 後藤純雄(国立環境研), 能美健彦(医薬品食品衛生研), 福島昭治(大阪市立大), 山崎 洋(関西学院大), 宮川宗之(産業医学総合研), 土屋俊行(化学物質評価研究機構). 変異原性とがん原性の相関等に関する調査研究. 平成14年度厚生労働省委託研究報告書. 2003.
- 2) 縣 俊彦, 豊島裕子, 清水英佑, 高木廣文(新潟大), 早川東作(東京農工大), 稲葉 裕(順天堂大), 柳 修平, 大塚藤男(筑波大). NF1 モニタリングでの継続把握者の特徴. 厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班平成13年度研究業績. 2002. p. 213-7.
- 3) 縣 俊彦, 豊島裕子, 中村晃士, 西岡真樹子, 佐野浩齋, 清水英佑, 佐伯圭一郎(大分看護大), 稲葉 裕, 黒沢美智子(順天堂大), 石原英樹, 木村謙太郎, 栗山喬之(千葉大). 在宅人工呼吸療法, 非侵襲人工換気療法の全国調査; 1次調査. 厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班平成13年度研究業績. 2002. p. 218-25.
- 4) 縣 俊彦, 豊島裕子, 清水英佑, 高木廣文(新潟大), 早川東作(東京農工大), 稲葉 裕, 黒沢美智子(順天堂大), 柳 修平, 石塚直樹, 大塚藤男(筑波大). NF1-モニタリング1997-2000 重複把握者特性を中心に. 厚生労働省特定疾患神経皮膚症候群の新しい治療法の開発と治療指針作成に関する研究 平成13年度研究業績. 2002. p. 5-8.

法 医 学 講 座

教 授：高津 光洋 法医学病理学・交通外傷

研 究 概 要

I. 法医学病理学

1. 乳幼児突然死

病院や保育所での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。このような問題の解決を目指して、平成12年に文科省の科学研究費の補助を受けて、SIDSの国際的定義に従ったSIDSの診断の法医学病理学的原則に関する提言をまとめ公表した。この提言は社会的に認知され、その後文科省及び厚労省の補助金のもとに継続して研究されている。

その目的のひとつは、この提言を実際例に応用して精度を高めることにある。わが国では乳幼児突然死の剖検率が低く、剖検例の詳細な検討が困難である。当教室では乳幼児の剖検例が比較的多いので、病死、外因死を含めて剖検例の剖検所見のみならず、病歴、生前の健康状態、死亡時の状況等も加味して詳細に検討している。

2) 乳幼児突然死の病態解明に関する研究

乳幼児突然死の病態の解明や診断の精度を高めるための研究を行っている。心臓刺激伝導系の検索、ウイルス抗原の検出、臨床検査学的分析、乳幼児死体血からプロスタグランジンやトロンボキサン等を測定し、生前のその動向を推測する等の研究に着手している。

2. 交通外傷の分析

1) 解剖学的重症度評価法の応用

わが国では交通事故の剖検率は低く、その正確な分析は困難である。そこで、交通事故死剖検例に対して解剖学的重症度評価法(AIS, ISS)を応用して分析し、臨床医学、特に救急医学領域にもフィードバック出来る資料の集積を行っている。これまでに二輪車や乗用車乗員の死亡事故分析で乗員保護装置の着用によって頭部外傷や胸腹部外傷の重症度が軽減される事を明らかにした。又、損傷は軽度であっても合併症による死亡例も少なくないことを示した。

2) 乗用ヘルメットの高次元画像解析

二輪車事故における乗用ヘルメットの防衛効果や事故分析のためには高次元画像解析の応用が有効である。日本交通科学協議会ヘルメット研究委員会の委員長としてこの領域の脳神経外科村上助教授の

研究に協力し、高次元画像解析の応用を試みている。

II. DNA 分析

剖検事例：手部、足部あるいは前腕のみの部分死体の性別判定をX染色体上のSTR(AR)で行った。

物体検査：古い紙に付着した死亡者の手垢からDNAを抽出し、16Plex kitを使用して型判定を行った。判定は可能であったが、極めて微量で分解の進んだDNAの検査方法とその解釈の方法で検討課題が残った。

III. 法医中毒学

1. 薬物の定性・定量分析

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

2. 薬物中毒剖検例における薬物代謝酵素遺伝子多型の解析

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

「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、他大学の研究室配属でも各数名の学生を受け入れた。少ない教室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。

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などの研究で専門領域での高い評価を受けた。基礎的研究に関しては十分ではなく、今後の大きな課題である。

なお、高津は学会英文誌の名誉編集委員長、法医学病理研究会会長及び事務局、日本交通科学協議会副会長として活動している。

3. 実務について

年間150体前後の法医解剖を年中無休で行い、そのいくつかについては症例報告を行った。また、親子鑑定、物件鑑定、再鑑定、裁判所への意見書などの依頼に対しても積極的に対応した。その他、警察大学校、消防庁などでの法医学の講義、国立病院災害医療従事者研修での特別講義(年4回)、他学会での教育講演や医師会での特別講演を行った。社会に対する本学法医学教室の責任は十分に果たしたと思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hitosugi M, Takatsu A. Strangulation by the vehicle seat belt. *Am J Forensic Med Pathol* 2002; 23: 208.
- 2) Hitosugi M, Takatsu A. Trends in early and late deaths due to motor vehicle accidents in Japan. *Legal Med* 2002; 4: 174-7.
- 3) Hitosugi M, Ishihara M, Takatsu A, Shigeta A. Prediction of injuries to the heart and thoracic aorta in unrestrained drivers. *Legal Med* 2002; 4: 103-8.
- 4) Nogami M, Shiga J, Inuzuka N, Takatsu A. Age-associated decrease in 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) immunoactivity in the autopsied brain. *Legal Med* 2002; 4: 29-33.
- 5) 一杉正仁, 高津光洋. 剖検例からみた自動車運転手の重症度評価. *日職災医学会誌* 2002; 50: 8-11.

II. 総説

- 1) 高津光洋. 法医剖検例からみた二輪車事故死の交通外傷. *日交通科協会誌* 2002; 2: 2-14.

III. 学会発表

- 1) Hitosugi M, Niwa M, Takatsu A. Changes in blood viscosity by recombinant tissue plasminogen activator. 11th International Congress of Biorheology and 4th International Congress on Clinical Hemorheology. Antalya, Sept. [*Biorheology* 2002; 39: 695]

- 2) 重田聡男, 高津光洋, 有木則文, 吉野 靖, 村田須美枝. 結腸 angiodyplasia に起因した下行結腸穿孔の1剖検例. 第86次日本法医学会総会. 岡山, 4月. [*日法医誌* 2002; 56: 131]
- 3) 前橋恭子, 福井謙二, 高津光洋. 薬物中毒剖検例における薬物代謝酵素 CYP2D6 の遺伝子解析. 第86次日本法医学会総会. 岡山, 4月. [*日法医誌* 2002; 56: 64]
- 4) 一杉正仁, 小川芳徳, 丹羽宗弘(千葉商大), 飯田直子, 高津光洋. 運動負荷が血液粘度に及ぼす影響について. 第86次日本法医学会総会. 岡山, 4月. [*日法医誌* 2002; 56: 104]
- 5) 有木則文, 高津光洋, 重田聡男, 福井謙二, 前橋恭子, 梶 正人(日医大). 後縦靭帯骨化症に関連した交通事故死. 第71回日本法医学会関東地方会. 東京, 10月. [*抄録集* 2002]
- 6) 高津光洋. (シンポジウム) 面接・小論文試験の考え方一目的・方法とその評価一. 第21回入学者選抜に関わる討論会. 東京, 7月.
- 7) 高津光洋. (特別講演) 異状死体・死体検案・死体検案書. 平成14年度福井県警察医会総会. 福井, 11月.
- 8) 一杉正仁, 高津光洋. 二輪車交通事故死例における胸腹部損傷分析. 2002年自動車技術会春季大会学術講演会. 横浜, 5月. [前刷集 2002; 17: 9-12]
- 9) 一杉正仁, 飯田直子, 由布哲夫, 小川芳徳, 飯田直子, 丹羽宗弘(千葉商大). 急性運動負荷による血液凝固活性の変化について. 第25回日本バイオレオロジー学会年会. 松本, 6月. [*抄録集* 2002; 58]
- 10) 飯田直子, 由布哲夫, 一杉正仁, 丹羽宗弘(千葉商大). 血液凝固活性と温度変化について. 第25回日本バイオレオロジー学会年会. 松本, 6月. [*抄録集* 2002; 57]
- 11) 一杉正仁, 丹羽宗弘(千葉商大), 由布哲夫, 飯田直子. 薬剤による血液粘度の影響について. 第50回レオロジー討論会. 長岡, 10月. [*講演要旨集* 2002; 47-8]
- 12) 高津光洋. (特別講演) 死体検案について. 平成14年度国立病院災害医療従事者研修会. 立川, 7月.
- 13) 高津光洋. (特別講演) 法医解剖と医事紛争について. 平成14年埼玉県医師会医療事故防止対策セミナー. さいたま, 2月.
- 14) 高津光洋. (特別講演) 死体検案. 平成14年度第4回国立病院災害医療従事者研修会. 立川, 12月.

V. その他

- 1) 高津光洋. ナースのための法医学. 死から生をみる (1) 死の医学について. *臨看* 2002; 28: 258-62.

- 2) 高津光洋, ナースのための法医学, 死から生をみる
(2) 死とはなにか, 臨看 2002; 28: 430-3.
- 3) 高津光洋, ナースのための法医学, 死から生をみる
(3) 脳死をめぐる, 臨看 2002; 28: 730-4.
- 4) 高津光洋, ナースのための法医学, 死から生をみる
(4) ふつうの死と異状死, 臨看 2002; 28: 1138-42.
- 5) 高津光洋, ナースのための法医学, 死から生をみる
(5) 死体現象について, 臨看 2002; 28: 1288-93.
- 6) 高津光洋, ナースのための法医学, 死から生をみる
(6) 死因および死因の種類について, 臨看 2002; 28: 1880-4.
- 7) 高津光洋, ナースのための法医学, 死から生をみる
(7) 突然死: その特徴と問題点, 臨看 2002; 28: 2301-05.
- 8) 重田聡男, 高津光洋, 死体検案時の血液・髄液等の試料採取, 医事新報 2002; 4093: 99.
- 9) 一杉正仁, エコノミークラス症候群から旅行者血栓症へ, 日バイオレオロジー会誌 2002; 16: 32-3.
- 10) 高津光洋, 乗車用ヘルメットに関する調査研究, 調査報告書 2002.1-51.

熱帯医学講座

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

研究概要

I. 寄生虫感染による Th2 免疫応答の調節機構

蠕虫感染による IgE 産生と好酸球増多は CD4 陽性 T 細胞である Th2 細胞の誘導によって起こる。この研究では高等動物が複雑な機能を発現するには 1 つの遺伝子が多様な場面で繰り返し作動するという仮説のもとにいくつかの細胞内シグナル伝達分子について検討してきた。ここで注目したのは Th2 免疫応答における Ras の関与である。Ras は細胞の増殖にかかわる基本的な分子として知られている。Ras の機能を抑制するため dominant negative Ras トランスジェニック (dnRas Tg) マウスを作成した。これに消化管寄生虫である *Nippostrongylus brasiliensis* または *Heligmosomoides polygyrus* を感染させて誘導した Th2 免疫応答を正常対照マウスと比較した。いずれの寄生虫感染でも dnRas Tg マウスでは IL-5 の産生が抑制され、その結果として血中好酸球増多の抑制が見られた。抗原接種したマウスにその抗原を吸入させると肺に炎症が誘発される。dn Ras Tg マウスでは抗原吸入による肺への好酸球浸潤が強く抑制された。一方 dn Ras Tg マウスの Th1 免疫応答は正常あるいはわずかに亢進していた。これらの結果から細胞増殖にかかわる分子としての Ras が T 細胞の機能発現に利用されていることが示唆された。

II. アメーバの脱嚢と発育の機序

アメーバのヒトへの感染は摂取された嚢子の小腸での脱嚢および脱嚢したアメーバの発育により初めて成立する。この機構は寄生性アメーバの病原性と病態を解析する上で重要である。アメーバの脱嚢過程でアクチン細胞骨格の関与を知る目的で、アメーバの *in vitro* 脱嚢系を用い、3 種のアクチン機能阻害剤の効果を検討した。阻害剤である cytochalasin D (CD) と latrunculin A (Lat) にはアクチンの重合阻害作用があり、jasplakinolide (Jas) は逆にアクチンの重合促進安定化作用がある。Lat あるいは Jas は脱嚢したアメーバ虫体数を濃度に依存して減少させ、虫体当りの核数により判定した発育も抑制した。一方、CD は逆にアメーバ虫体数の増加およ

び発育を促進した。Lat および Jas によるアメーバの脱嚢・発育に対する阻害効果からアクチン細胞骨格の関与が示されたが、CD は予想に反し、促進効果を示すことが明らかになり、両過程に対する作用機序の違いが示唆された。次に微小管の機能阻害剤であるジニトロアニリン系除草剤オリザリンのアメーバの脱嚢・発育に対する効果を検討した。オリザリンはアメーバ虫体数を濃度に依存して減少させた。嚢子の生存率に対しては高濃度でわずかな減少がみられた。また、オリザリンは脱嚢したアメーバの発育も阻害した。発育過程は核分裂を含み、オリザリン作用の標的であることから、4核の脱嚢直後のアメーバの分裂がオリザリンによって阻害されたと考えられた。

III. 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素の解析

ファルネシル転移酵素 (FT) は、翻訳後脂質修飾のひとつであるファルネシル化を触媒する酵素である。Ras タンパク質等の細胞増殖の調節分子がその機能を発揮するためには、ファルネシル化されることが必須である。我々は、赤痢アメーバの増殖における FT の関与を明らかにするために解析を行っている。本年度は、まず、赤痢アメーバの FT (*EhFT*) の α , β サブユニットの系統解析を行った。両サブユニットはともに、他の原虫、酵母、植物、哺乳類のそのいずれとも群をつくらず、独自に進化したものと考えられた。また、 α , β サブユニットの系統樹が類似していることから、両サブユニットは種ごとに類似の速度で進化し、他生物からの転移はなかったと推察される。次に、赤痢アメーバ自体のもつ *EhFT* の基質の同定を試みた。基質は CVVA 末端をもつ低分子量 G タンパク質で、系統的には、Ras と Rho の中間に位置していた。基質特異性の検討では、赤痢アメーバの Ras (*EhRas1*-CVLS と *EhRas2*-CELL) は、*EhFT* の基質とならないことが明らかとなり、Ras がファルネシル化されないという特異的な現象が示された。また、新たに赤痢アメーバの Ras のひとつで CSVM 末端をもつものを同定したが、これも *EhFT* の基質とならなかった。ヒトの FT 阻害剤 (ファルネシル類似体およびペプチド類似体) に対する *EhFT* の感受性については、いずれの阻害剤も *EhFT* は極めて低感受性 (ヒトの FT の 25~1,000 倍以上) であった。このことから、赤痢アメーバとヒトの FT では、基質との結合部位の構造に差があることが示唆され、創薬の標的となる可能性が考えられた。

IV. 寄生虫感染とアレルギー発症

アレルギー患者の増加の原因の 1 つに寄生虫感染の影響が問われている。寄生虫感染は IgE 産生を亢進させてアレルギーを増悪する場合と、感染による多量の IgE がマスト細胞上の IgE 受容体を占拠することでアレルギーを抑制する場合とがある。ヒトにおけるこの問題について南九州で行ったブタ蛔虫感染と鼻アレルギーの関係についての疫学調査は、感染がアレルゲンに対する IgE 抗体産生を亢進させて、アレルギーの発症を倍増することを示唆した。また別の寄生虫である糞線虫の感染について鹿児島県で調査をした。糞線虫感染は抗ダニ IgE 抗体の産生を亢進させることが明らかとなり、これはブタ蛔虫感染で得られた成績と同様の結果となった。次に寄生虫感染がアレルギーを抑制する可能性についてブタ蛔虫感染で検討した。抗ダニ IgE 抗体を保有する者の中で、アレルギー性鼻炎の有病率は感染者の方が非感染者より 10% ほど高く、またダニ抗原の点鼻による誘発試験陽性率は感染の有無で差がなかった。したがって、わが国での疫学調査から寄生虫感染は IgE 抗体の産生を亢進させて鼻アレルギーの発症率を高めるが、アレルギー抑制の可能性は否定的であることが示された。

V. マラリア治療薬の開発

マラリアは感染者が多いことと死亡率が高いことからとくに重要視される熱帯病である。とりわけ熱帯熱マラリアは死亡率が高くその対策は急務である。熱帯熱マラリアでは重篤な症状として昏睡がみられ、これに対する対応が生死を分ける。われわれはわが国で独自に開発された薬剤カードラン硫酸エステルのマラリアの重症化に対する効果について海外の研究者と協力して臨床研究を進めてきた。本年度はタイで熱帯熱マラリアによる昏睡の患者を対象に臨床試験を行った。臨床試験は WHO の臨床試験基準に従い、IND 許可、患者の同意のもとで行われた。その結果、昏睡の解消はカードラン硫酸エステル+アルテスネート投与群で 13 例全例にみられたのに対してアルテスネートのみの対照群では 13 例中 11 例にとどまったが有意差は得られなかった。しかしカードラン硫酸エステル投与群で昏睡解消速度が速まることがわかった。今回の研究は症例数および若年の患者が少ないことなどの問題があり、今後も検討を続ける予定である。

「点検・評価」

本年度は大学一号館に熱帯医学講座が移転し、研

研究室が機能的に整理・拡張され、さらに多くの研究機器が新たに設置されたことから、研究環境が一段と整備されたことは特筆すべきである。

研究については、免疫学と分子生物学の手法による基礎的研究が国内の多数の研究者の協力を得て推進された。それぞれの病態や病原性を理解する上で独創的で新たな概念が提示できるような研究であることが期待され、さらなる努力が望まれる。またすぐに社会への還元ができることを考慮した研究としては、寄生虫感染とアレルギーに関する疫学調査がこれまでに引き続いて行われ、一応の成果が得られたものと考えている。海外との共同研究ではマラリア治療について臨床試験の成績をふまえた解析が進められた。

教育では学生が自ら積極的に学習する態度を身につけられるように配慮して講義と実習にあたった。臨床寄生虫学の講義では教育目標を達成でき、一応の評価が得られたものと考えている。寄生虫学実習では従来通り寄生虫の実物を正確に観察することが診断と病態の理解に重要であることを強調したが、教員と学生との接触が充分でなかったことが反省点としてあげられる。実習材料も充実を図ったが、内容と方法について再点検と改善が必要と思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shibata Y¹⁾, Kamata T¹⁾, Kimura M¹⁾, Yamashita M¹⁾, Wang Chrong-Reen (Natl Cheng Kung Univ), Murata K¹⁾, Miyazaki M¹⁾, Taniguchi M¹⁾, Watanabe N, Nakayama T¹⁾ (Chiba Univ). Ras activation in T cells determines the development of antigen-induced airway hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation. J Immunol 2002; 169: 2134-40.
- 2) Watanabe N, Tomimori Y¹⁾, Saito K¹⁾, Miura K¹⁾, Wada A, Tsudzuki M²⁾ (Hiroshima Univ), Fukuda Y¹⁾ (Suntory Biomed Res). Chymase inhibitor improves dermatitis in NC/Nga mice. Int Arch Allergy Immunol 2002; 128: 229-34.
- 3) Watanabe N, Miura K¹⁾, Fukuda Y¹⁾ (Suntory Biomed Res). Chymase inhibitor ameliorates eosinophilia in mice infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. Int Arch Allergy Immunol 2002; 128: 235-9.
- 4) Miyajima H¹⁾, Watanabe N, Ovary Z (New York Univ), Okumura K¹⁾, Hirano T¹⁾ (Juntendo Univ). Rat monoclonal anti-murine IgE antibody removes IgE molecules already bound to mast cells

or basophilic leukemia cells, resulting in the inhibition of systemic anaphylaxis and passive cutaneous anaphylaxis. Int Arch Allergy Immunol 2002; 128 (1): 24-32.

- 5) Makioka A, Kumagai M, Ohtomo H, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Effect of proteasome inhibitors on the growth, encystation, and excystation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba invadens*. Parasitol Res 2002; 88: 454-9.
- 6) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Possible role of calcium ions, calcium channels and calmodulin in excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens*. Parasitol Res 2002; 88: 837-43.
- 7) Mizuno Y, Makioka A, Kawazu S¹⁾, Kano S¹⁾ (Natl Inst Med Cent), Kawai S (Dokkyo Univ), Akaki M²⁾, Aikawa M²⁾ (Tokai Univ), Ohtomo H. Effect of jasplakinolide on the growth, invasion, and actin cytoskeleton of *Plasmodium falciparum*. Parasitol Res 2002; 88: 844-8.
- 8) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Inhibition of excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens* by the dinitroaniline herbicide oryzalin. J Parasitol 2002; 88: 994-9.
- 9) 渡辺直照, 高橋尚彰¹⁾, 五十嵐雅陽¹⁾, 和田あづみ, 松田浩珍(東京農工大), 館田智昭¹⁾(新薬開発研). NC/Nga マウスのアトピー性皮膚炎に伴う搔破行動に及ぼす塩酸フェキソフェナジンの影響. Prog Med 2002; 22(9): 2167-71.
- 10) 館田智昭¹⁾, 高橋尚彰¹⁾, 五十嵐雅陽¹⁾(新薬開発研), 渡辺直照. Compound 48/80 によるマウスの搔破行動に及ぼす塩酸フェキソフェナジンの影響. Prog Med 2002; 22(10): 2413-6.

II. 総説

- 1) 古田隆久¹⁾, 菊地たかね¹⁾, 木村幹男¹⁾(東大), 渡辺直照. [IgE-マスト細胞の役割を問い直すために] マラリア感染防御と IgE. アレルギー科 2002; 14(2): 114-9.
- 2) 金井隆典(東京医歯大), 渡辺直照. [補助シグナルによる免疫制御と疾病とのかわり] 消化管の炎症性疾患と寄生虫感染における補助シグナル. Mol Med 2002; 39(10): 1172-8.

III. 学会発表

- 1) 早野真史, 米山博之¹⁾, 斎藤三郎, 松島綱治¹⁾(東大), 渡辺直照. マラリア原虫感染マウスの脾臓における

- CD4+T 細胞の移動とケモカイン. 第 13 回日本生体防御学会. 東京, 7 月. [第 13 回日本生体防御学会講演集 2003; 39: 107]
- 2) 富森嘉晃¹⁾, 福田好晃¹⁾, 齋藤佳世¹⁾, 三浦健寿¹⁾ (サントリー), 和田あづみ, 都築政起(広島大), 渡辺直熙. NC/Nga マウスの皮膚炎に対するキマーゼ阻害剤 SUN C8257 の改善効果. 日本研究皮膚科学会第 27 回年次学術大会・総会. 京都, 8 月. [日本研究皮膚科学会第 27 回年次学術大会・総会プログラム 2002; 111]
 - 3) Watanabe N, Maeda K (Juntendo Univ). CD80 and CD86 in immune responses to *Nippostrongylus* and *Strongyloides* in rats. International Congress of Parasitology. Vancouver, Aug.
 - 4) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Possible role of calcium ion, calcium channel, and calmodulin in excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens*. International Congress of Parasitology. Vancouver, Aug.
 - 5) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Inhibition of excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens* by aphidicolin. 第 37 回日米医学協力寄生虫疾患専門部会日米合同会議. Nagasaki, Aug.
 - 6) Kumagai M, Makioka A, Takeuchi T (Keio Univ), Nozaki T (Natl Inst Infect Dis). Molecular cloning and characterization of farnesyltransferase of *Entamoeba histolytica*. 第 13 回日独原虫病シンポジウム. Nagasaki, Oct.
 - 7) Makioka A, Kumagai M, Kobayashi S¹⁾, Takeuchi T¹⁾ (Keio Univ). Inhibition of excystation and metacystic development of *Entamoeba invadens* by aphidicolin. 第 13 回日独原虫病シンポジウム. Nagasaki, Oct.
 - 8) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 竹内 勤(慶応大), 野崎智義(感染研). 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素の解析. 第 75 回日本生化学会大会. 京都, 10 月. [生化学 2002; 74: 992]
 - 9) 渡辺直熙. (シンポジウム) 蠕虫感染の免疫応答における mel-18 と GATA-3. 第 62 回日本寄生虫学会東日本大会. 新潟, 10 月.
 - 10) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾(慶応大). *Entamoeba* の脱嚢および脱嚢後アメーバの発育に対するオリザリンの効果. 第 62 回日本寄生虫学会東日本大会. 新潟, 10 月.
 - 11) 渡辺直熙, 玉内秀一(北里大), 小沢秀行¹⁾, 垣生園子¹⁾(東海大). GATA-3 トランスジェニックマウスにおける Th2 免疫応答. 第 52 回日本アレルギー学会総会. 横浜, 11 月. [アレルギー 2002; 51: 983]
 - 12) 渡辺直熙, 館田智昭¹⁾, 高橋尚彰¹⁾, 五十嵐雅陽¹⁾(新薬開発研). Compound 48/80 によるマウスの搔爬行動に及ぼす塩酸フェキソフェナジン製剤の影響. 第 52 回日本アレルギー学会総会. 横浜, 11 月. [アレルギー 2002; 51: 1002]
 - 13) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 大友弘士, 小林正規¹⁾, 竹内勤¹⁾(慶応大). *Entamoeba* の増殖および分化へのプロテアソームの関与. 第 43 回日本熱帯医学会大会. 高知, 11 月. [日熱帯医学会誌 2002; 30(増): 256]
 - 14) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 竹内 勤(慶応大), 野崎智義(感染研). 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素の解析. 第 35 回日本原生動物学会大会. 高知, 11 月. [原生動物学会誌 2003; 36: 20]
 - 15) 古田隆久¹⁾, 菊地たかね¹⁾, 木村幹男¹⁾(東大), 渡辺直熙. IgE によるマラリア原虫感染防御について. 第 43 回日本熱帯医学会大会. 高知, 11 月. [日熱帯医学会誌 2002; 30(増): 231]
 - 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). *Entamoeba* の増殖と分化に及ぼすプロテアソーム阻害剤の効果. 第 35 回日本原生動物学会大会. 高知, 11 月. [原生動物学会誌 2003; 36: 49-50]
 - 17) 玉内秀一(北里大), 小沢秀行, 伊藤 守(実中研), 寺島正純(住友製薬), 高 秀華¹⁾, 穂積勝人¹⁾, 垣生園子¹⁾(東海大), 渡辺直熙. *Nippostrongylus brasiliensis* 感染 GATA-3 トランスジェニックマウスにおける免疫応答の検討. 第 32 回日本免疫学会総会. 東京, 12 月. [日本免疫学会総会・学術集会記録 2002; 32: 284]
 - 18) 渡辺直熙. *Nippostrongylus* 感染マウスの免疫応答における *Schunurri-2*. 第 72 回日本寄生虫学会大会. 久留米, 3 月.
 - 19) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 竹内 勤(慶応大). *Entamoeba* の脱嚢および脱嚢後アメーバの発育に対するカルシウムイオンおよびカルモデュリン阻害剤の効果. 第 72 回日本寄生虫学会大会. 久留米, 3 月. [プログラム・抄録集 2003; 105]
 - 20) 熊谷正広, 牧岡朝夫, 渡辺直熙, 竹内 勤(慶応大), 野崎智義(感染研). 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素の解析 (2). 第 72 回日本寄生虫学会大会. 久留米, 3 月. [プログラム・抄録集 2003; 115]

V. その他

- 1) 牧岡朝夫, 竹内 勤(慶応大). アメーバ症の化学療法剤の標的に関する研究. 平成 13 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 2002; 25-9.
- 2) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 野崎智義(感染研), 竹内 勤(慶応大). 赤痢アメーバのファルネシル転移酵素の解

析. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業[日和見感染症の治療に関する研究]報告書. 2003; 90-5.

- 3) 渡辺直熙, 増田明子¹⁾, 松田恵海子¹⁾, 成相孝一, 柴崎敏昭¹⁾ ('共薬大). フェキソフェナジンによる好酸球増多の抑制. 鼻アレルギーフロンティア 2002; 2: 69.
- 4) 渡辺直熙. マラリアの重症化を制御する実験的, 臨床的研究. 平成 13 年厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集 2002; 534-5.
- 5) Watanabe N, Maeda K. CD80 and CD86 in immune responses to *Nippostrongylus* and *Strongyloides* in rats. In: MDB Burt. The Tenth International Congress of Parasitology. Bologna, Munduzzi Editore, 2002, p. 453-6.

臨床検査医学講座

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

研究概要

I. 臨床生理学に関する研究

1. 100 km ウルトラマラソンにおける生体応答では運動中の突然死が問題となっている。フルマラソンの延長線としてウルトラマラソンがあり、その競技人口は中高年層で増加傾向にある。ウルトラマラソンにおいて心エコーにて持久的運動負荷の循環器系応答を検討し、尿中バイオマーカーを用い運動誘発性酸化ストレス程度を測定し 100 km 距離走の生体に及ぼす影響を検討した結果、100 km ウルトラマラソンでは重症不整脈は認めないものの心機能は低下しその程度と運動によって産生された活性酸素の程度とは何らかの関連があるものと推測された。

2. 生活習慣病の運動療法改善指標として体重、糖負荷試験 (OGTT) や血清脂質濃度などが用いられる。これらは体内組織成分をどの程度反映するかを調べるため、肥満・糖尿病モデルラットを用い 10 週間強度別運動療法を行い、骨格筋、皮下、内臓脂肪重量と OGTT および血清脂質との関係を調べた。その結果、皮下、内臓脂肪重量および血清 TG, Tcho 濃度は強度依存的に減少し、血清 TG と脂肪重量とは密接な関連 ($r=0.826, p<0.001$) があり、体脂肪の多いラット程耐糖能が悪く、血圧、血清脂質レベルが高かった。

3. 近赤外スペクトロメーターを利用した非観血的血糖測定装置の開発をオリンパス光学工業グループと行った。タングステンランプから発する近赤外光を AOTF (音響光学変調フィルター) で特異波長 (1.2~1.88 nm 特に 1.6 nm) に絞り込むと、人体に赤外光を当てるためのプローブを含むインターフェイス部については、ブドウ糖水溶液での実験から 1°C の変化で 500 mg/dL の測定誤差を示す。このことか

ら不特定多数の検体測定での精度が低下した。特定の使用者の繰り返し測定では温度が一定であることから、ほぼ99%の精度が得られた。研究開発を続けている。

4. 広汎性低収縮を示す拡張型心筋症と虚血性心筋症の心臓カテーテル未施行例の鑑別はしばしば困難である。近年、頸動脈エコー法における内臓中膜複合体 (IMT) は全身および冠状動脈硬化症の指標として用いられている。拡張型心筋症と虚血性心筋症の鑑別における頸動脈エコー法の有用性を検討中である。

II. 臨床細菌学に関する研究

1. 黄色ブドウ球菌性熱傷様表皮剥脱素 (ET) の標的物質の解析: ET はブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群の原因毒素であるが、表皮の顆粒層と棘皮層細胞間を切断する活性を有しているが具体的な標的物質は不明なために追求している。二次元電気泳動装置を用いて ET 作用後に出現する蛋白質の検出とその解析を行っている。

2. サルモネラ強毒株の有するビルレントプラスミドの複製領域塩基配列を用いた疫学的型別方法を確立した。さらに簡易化をめざしている。

3. *Helicobacter pylori* 外膜タンパク質 OMP19 に対するモノクローナル抗体を作製し、病態を反映する ELISA 反応成績が得られた。

4. 多チャンネル酸素電極装置を用い、微生物センサーとしての化学療法剤最小発育阻止濃度測定の実用化に向けた方法の検討を行った。また、食品中微生物の総菌数を測定する装置が実用化された。

5. 蛍光ラベルダイオキシン分子を用い、好熱菌細胞膜に局在する酵素でエーテル結合開裂することを見いだした。

III. 臨床化学に関する研究

1. 肝臓に発現するビタミン A 貯留酵素 lecithin: retinol acyltransferase (LRAT) の局在を免疫組織学的に解析し、伊東細胞に局在することを確認した。さらに高アルブミン産生性ヒト肝臓癌細胞 FLC-4 をレチノイン酸で処理するとアルブミン産生が大幅に低下する。この低下機序を肝特異的転写因子の発現より検討した。

2. 内因性コルチゾールクリアランス、特に 6β -hydroxy cortisol が肝臓の P450system (CYP) のうち CYP3A4 により代謝される事に着目して、そのクリアランスを求める事で、CYP3A4 活性の指標としたもので、clarithromycin (CYP3A4 阻害薬) が

使用される *Helicobacter Pylori* 除菌療法前後で測定し、CYP3A4 活性の阻害程度を研究した。さらに肝硬変患者でその CYP3A4 活性が低下している事を確かめた。

IV. 臨床血液学・臨床免疫学に関する研究

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: 再生不良性貧血を対象に免疫抑制療法前後で骨髄 CD34 陽性細胞上の CD49d, CD49e, SCF-R, Fas 抗原などの発現変化を検討した。その結果寛解後には 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。

V. 精神神経医学に関する研究

1. 臨床脳波学・以前よりてんかん例を対象に薬物による脳波変化と臨床経過そして予後などを検討してきた。本年度は新しい抗てんかん薬 (Clobazam) を使用した症例で、発作に対する有効性と気分安定薬としての可能性を考察した。さらにてんかん性精神病に対する非定型抗精神病薬, risperidone の治療効果を検討し有効例の特徴について考察した。以前から行われてきた重度知的障害を伴うてんかん例の経時的脳波変化と臨床症状との相関および患者家族の示す感情表出について報告した。

VI. 臨床細胞生物学に関する研究

1. バイオ人工肝臓の開発: 慈恵医大で樹立した高機能ヒト肝臓細胞株 (FLC) をラジアルフロー型バイオリクター (RFB) で高密度 3 次元還流培養し、バイオ人工肝臓を構築し、これを ① CYP3A4 の誘導薬物相互作用検定系を開発した。② キノコ毒でブタに誘発した急性肝不全モデルに体外循環型バイオ人工肝臓として適用し、その効果を検討している。③ 不死化内皮細胞, 伊東細胞, 肝細胞の RFB での共培養では、肝組織として再構築を認めたが、その機序に関してコネキシン 26, 32 の発現と局在を共焦点レーザー顕微鏡で検討している。

VII. 病理形態学に関する研究

復構による肝血管構築の三次元的な観察法を用いて肝硬変の形態特性のスペクトルを解析しているが、肝硬変に至る改築の途上にある慢性肝炎症例を

追究中である。

「点検・評価」

本講座の研究は多岐の分野に亙って行われているが、各々は継続的に行われている研究と新たに始められた研究が混在している。それは各研究者がそれぞれ各専門分野の研究を持続的に行っている中にも新規研究を加えているようであることを示している。各研究によって得られた成果の発表も行われている。さらに各自の研究において各省庁をはじめ企業から研究費を得る事を積極的に行いながら研究活動を活発に行っていることは評価に値する。しかし、本講座における研究の特徴はやや実用化研究を目的に行われることが望ましいので、総体的な反省点として、具体的に実用化に結びつく研究成果が得られることを期待したいところである。

教育については臨床検査実習を全員が行っており、なるべく実際の検査材料を用いた実習を行うようにしていることが学生から喜ばれている。また臨床実習中の1日(年間18回)を子どもが検査値の読み方実習を行っている。学生からの評価も得られているようである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kaito K, Otsubo H, Ogasawara Y, Kimura H, Kurihara E, Koike M, Aiso M, Kobayashi M. Serum soluble interleukin-2 receptor in eosinophilia. *Acta Haematol* 2003; 109: 23-8.
- 2) Otsubo H, Kaito K, Ogasawara Y, Shimada T, Usui N, Kobayashi M. Successful immunosuppressive therapy with cyclosporine A for post-hepatitis B cell deficiency with activated, cytoplasmic interferon-g positive T lymphocytes. *Int J Hematol* 2002; 76: 436-45.
- 3) Nakayama K, Sue H, Takahashi C, Koga M, Ushijima S. Effect of Risperidone on Epileptic Mental Disorders. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl. 9): 67.
- 4) Ushiyama H, Echizen H, Nachi S, Ohnishi A. Dose-dependent inhibition of CYP3A activity by clarithromycin during *Helicobacter pylori* eradication therapy assessed by changes in plasma lansoprazole levels and partial cortisol clearance to 6 β -hydroxycortisol. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 33-43.
- 5) Shibuya M, Echizen H, Kubo S, Tamura N, Suzuki K, Ushiyama H, Ohnishi A. Reduced uri-

nary 6 β -hydroxycortisol to cortisol ratios in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2003; 26: 28-33.

- 6) Iwahori T, Matsuura T, Maehashi H, Sugo K, Saito M, Hosokawa M, Chiba K, Masaki T, Aizaki H, Ohkawa K, Suzuki T. CYP3A4 inducible model for in vitro analysis of human drug metabolism using a bioartificial liver. *Hepatology* 2003; 37(3): 665-73.
- 7) Mizuno Y, Kawazu SI, Kano S, Watanabe N, Matsuura T, Ohtomo H. In-vitro uptake of vitamin A by *Plasmodium falciparum*. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97(3): 237-43.
- 8) Machida K, Sakurai S, Kohno M, Hoshina S, Kohno M. Cloning and Sequence determination of a gene coding for the substrate of an exfoliative toxin from *Staphylococcus aureus*. *Arch Kohno Clin Med Res Inst* 2003; 18: 9-19.
- 9) 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦, 真柄直郎, 町田勝彦, 牛島定信. 親近感の変容のもと多彩な精神発作をみたてんかん例—意識障害との関連からの一考察—. *臨精医* 2003; 32: 311-4.
- 10) 中山和彦, 須江洋成, 高橋千佳子, 牛島定信. てんかん患者家族の示す感情表出の特徴—発作非抑制患者に注目して—. *てんかん研* 2003; 21: 3-10.
- 11) 高橋千佳子, 須江洋成, 中山和彦, 牛島定信. Clobazamにより気分高揚をみたてんかんの2例. *精神医* 2002; 44: 1262-3.
- 12) 大西明弘, 保田国伸, 谷澤俊博, 深田文男, 室博之, 西村憲一. ジゴキシシン 0.125 mg 錠(ハーフジゴキシシン KY 錠 0.125)の生物学的同等性試験. *診療と新薬* 2002; 39: 285-91.
- 13) 大西明弘. ファモチジン錠 10「サワイ」・ファモチジン錠 20「サワイ」の生物学的同等性試験. *医と薬学* 2002; 48: 59-65.
- 14) 谷口郁夫, 吉川 誠, 山崎辰男, 島津義久, 栗須 崇, 瀧川和俊, 橋爪良幸, 桑田雅雄, 小野寺達之, 池脇克則, 木杉玲子, 阿部郁朗, 中嶋孝之, 大西明弘, 望月正武. 高トリグリセライド血症の指標としての超低比重リポ蛋白コレステロールの計算. *医と薬学* 2002; 48: 461-7.
- 15) 保科定頼. 遺伝子増幅廃棄物. *医療廃棄物研* 2002; 14: 101-19.

II. 総説

- 1) 保科定頼. 再生医療のための細胞計測・診断技術. *医科機械学* 2002; 72(7): 304-9.
- 2) 保科定頼. Viable but non culturable (VBNC) の微生物学. *耳鼻展望* 2002; 45(2): 139-43.

- 3) 町田勝彦, 保科定頼. 感染症の遺伝子検査. 医のあゆみ 2002; 200(11): 875-6.
- 4) 鈴木政登. 日本人の体力の移り変わり. 体育科学 2002; 31: 20-53.
- 5) 鈴木政登. 運動とスポーツ飲料. FFI Journal 2002; 202: 47-54.
- 6) 鈴木政登. 運動と血清酵素. 体力科学 2002; 51(5): 407-22.

III. 学会発表

- 1) 海渡 健, 浅井 治, 薄井紀子, 小林正之. 無菌病棟と一般病棟における臨床分離菌菌種の比較検討. 第44回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9月. [臨血 2002; 43(8): 394]
- 2) 富永健司, 坂本和美, 兼本園美, 相曾正義, 海渡 健, 真柄直郎, 小林正之, 河野 緑, 保科定頼, 町田勝彦. 無菌病棟と一般病棟における臨床分離菌の比較検討. 第49回日本臨床検査医学会総会. 大阪, 11月. [臨病理 2002; 50(補冊): 278]
- 3) Takahashi T, Ymamamoto T, Sue H, Nakano H, Nakayama K, Ushijima S. Chronological Changes in EEG in Patients with Mental Retardation. The 12th World Congress of Psychiatry. Yokohama, Aug.
- 4) Takahashi T, Ymamamoto T, Sue H, Nakano H, Nakayama K, Ushijima S. Chronological Changes in EEG in Patients with Mental Retardation. The 4th Asian and Oceanian Epilepsy Congress. Karuizawa, Sept.
- 5) 中島幸則, 太田 眞, 河野照茂. スポーツ指導者と CPR. 第25回日本プライマリケア学会. 神戸, 6月. [日プライマリ・ケア学会誌 2002; 25(suppl): 111]
- 6) 太田 眞, 小原 誠(フォレストタワー健康相談クリニック), 河野照茂, 中島幸則, 鈴木政登, 町田勝彦. 250 Km ウルトラマラソンにおけるペントシジン応答. 第57回日本体力医学学会. 高知, 9月.
- 7) 太田 眞, 小原 誠, 河野照茂, 中島幸則, 渡辺雅之(学芸大), 小笠原定雅(女子医大). 24時間持続的有酸素負荷における酸化ストレス. 第13回日本臨床スポーツ医学会. 名古屋, 11月. [日臨スポーツ医学会誌 2002; 10: S84]
- 8) 太田 眞, 小原 誠(フォレストタワー健康相談クリニック), 今西昭雄, 平井徳幸, 鈴木政登, 町田勝彦. 250 Km ウルトラマラソンにおける尿中ストレス関連物質. 第49回臨床検査医学会. 大阪, 11月. [臨病理 2002; 50(suppl): 216]
- 9) 保科定頼, 井上 薫, 河野 緑, 町田勝彦. 広域宿主プラスミドの複製領域共通塩基配列を用いたサルモネラ型別法. 第9回日本遺伝子診療学会大会. 京都, 10月. [第9回日本遺伝子診療学会大会プログラム抄録集 65]
- 10) Hoshina S, Miyaji K, Gohda H, Ishii K, Furuichi T. Biodegradation of Dioxin in fly ash by thermophilic Bacillus midousuji. 22th International symposium on halogenated environmental organic pollutants and POPs. Barcelona, Aug.
- 11) 保科定頼, 久保昌美, 古市 徹, 石井一英, 白杵靖晃, 小平司. ダイオキシン類分解微生物の反応条件をスクリーニングする ELISA 試験. 第13回廃棄物学会研究発表会. 京都, 11月. [第13回廃棄物学会研究発表会講演論文集 II 763-5]
- 12) 鈴木政登, 穂積典子, 清野哲也(木更津工専), 町田勝彦, 真柄直郎. 肥満・糖尿病モデルラットの血清脂質および体組成に及ぼす運動療法強度の影響. 第57回日本体力医学学会大会. 高知, 9月. [体力科学 2002; 51(6): 789]
- 13) Suzuki, M, Hodumi, N, Kimura, M (Kyoritsu Coll Pharm). Effects of exercise, diet and medication therapy on diabetic nephropathy (DN)—Use of OLETF rats as a model of type 2 diabetes mellitus —. 第80回日本生理学会大会. 福岡, 3月. [Jpn J Physiol 2002; 52(Suppl): S224]
- 14) 大西明弘, 秋月摂子, 牛尾秀樹, 井上智雄, 宮本博康, 木杉玲子, 阿部郁朗. 日常臨床における肝解毒能(CYP3A)の簡易評価: 6 β -Hydroxycortisol代謝クリアランスとCYP3A活性抑制. 第49回日本臨床検査医学会総会. 大阪, 11月.
- 15) 保延美紀子, 三浦由記, 清原 馨, 宮本博康, 木杉玲子, 阿部郁朗, 中嶋孝之, 大西明弘. 免疫学的便潜血検査の一考察. 第92回成医会第三支部例会. 調布, 12月.
- 16) 松浦知和, 斉藤勝也, 政木隆博, 岩堀 徹. ラジアルフロー型バイオリアクターを用いた肝組織再構築の試み. 第1回日本再生医療学会総会. 京都, 4月. [日本再生医療学会雑誌 2002; 1(1): 107]
- 17) Matsuura T, Maehashi H, Iwahori T, Saito M, Masaki T, Hosokawa M, Chiba K, Suzuki T, Ohkawa K. PXR/RXR regulates the inducibility of CYP3A4 in a human hepatoma cell line under three dimensional perfusion culture. FASEB Summer Conference 2002 "Retinoids". Tucson, June.
- 18) 松浦知和, 相良 洋, 島田 貴, 荒井久子, 田中 貢, 前橋はるか, 斉藤勝也, 政木隆博, 村上一宏, 濱中こずえ, 前田雅弘. 肝臓に発現する lecithin: retinoyltransferase (LRAT) の免疫組織化学的検討. 日本レチノイド研究会第13回学術集会. 東京, 11月.
- 19) 松浦知和, 相良 洋, 島田 貴, 荒井久子, 田中 貢, 前橋はるか, 斉藤勝也, 政木隆博, 村上一宏, 濱中こず

え, 前田雅弘, Zolfaghari R, Ross AC. 肝臓に発現する Lecithin : retinol acyltransferase (LRAT) は伊東細胞に分布する. 第 16 回日本肝類洞壁細胞研究会. 東京, 12 月.

- 20) Suzuki M, Hodumi N, Kimura M (Kyoritsu Coll Pharm), Terada S (Waseda Univ), Higuchi M (Natl Inst Health Nutr). Effects of exercise intensity (EI) and angiotensin-converting enzyme-inhibitor (ACE-I) on diabetic nephropathy (DN) in OLETF rats. American College of Sports Medicine. St. Louis, May. [Med Sci Sports Exerc 2002; 34(5Suppl) : S275]

IV. 著 書

- 1) 太田 眞, 心電図, 徐脈性不整脈, 三宅良彦編. 心電図の見方・読み方 Q&A : 正常波形と比べるから異常がスグわかる. 東京 : 照林社 ; 2002. p. 76-107.
- 2) 太田 眞, 透析心の診断と QOL を見据えた治療. 浅野 泰 編著, 透析療法のコツと落とし穴. 東京 : 中山書店 ; 2003. p. 117-9.
- 3) 町田勝彦, 炭素菌・プリオン・Q 熱コクシエラ. 臨床病理レビュー特集 123 号・臨床に有用な遺伝子検査. 東京 : 臨床病理刊行会 ; 2002. p. 79-87.
- 4) 町田勝彦, 微生物の病原性と薬剤感受性の遺伝子診断. 日本臨床 61 巻増刊号 3・新世紀の感染症学 (下)・ゲノム・グローバル時代の感染症アップデート. 大阪 : 日本臨床社 ; 2002. p. 423-4.

V. その他

- 1) 保科定頼, 第 6 回多目的酸素電極研究会. 第 6 回多目的酸素電極研究会 (世話人 鹿児島大学工学部上田岳彦助教) 抄録集.
- 2) 保科定頼, 「無侵襲血糖計測器開発」新規産業創造技術開発費補助金 (平成 09-04-09 工第 3 号) 関東経済産業局報告書.
- 3) 保科定頼, 「開発途上国における細菌性腸管感染症の簡易診断法の開発と応用」「広域宿主プラスミドの複製領域共通塩基配列を用いた簡易診断法の開発応用」国際医療協力研究委託事業報告書.
- 4) 保科定頼, 平成 14 年度ダイオキシン類汚染水質・土壌の微生物による直接浄化システムに関する調査研究報告書 財団法人 エンジニアリング振興協会.
- 5) 保科定頼, 平成 13, 14 年度 廃棄物処理等科学研究 (環境省) 研究報告書 焼却灰中のダイオキシン類を対象とした微生物分解技術の開発に関する研究 (主任研究者 古市 徹 北海道大学大学院工学研究科) 研究報告書.
- 6) 保科定頼, (翻訳) 真核生物, 生物の増殖コントロール, 臨床微生物学と免疫学, 疫学および公衆衛生微生物

学, ヒトからヒトへ伝播する細菌感染症, 動物媒介性, 昆虫媒介性および共通経路型の微生物感染症. Madigan MT, Martinko JM, Parker J 著, 室伏きみ子, 関 啓子 監訳, Brock 微生物学. 東京 : オーム社 ; 2003. p. 729-81, 885-1000.

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
教授(外)：藤瀬 清隆	消化器病学 (肝)
助教授：銭谷 幹男	消化器病学 (肝)
助教授：相澤 良夫	消化器病学 (肝)
助教授(外)：伊坪真理子	消化器病学 (肝)
助教授(無)：山内 眞義	消化器病学 (肝)
講師：西野 博一	消化器病学 (脾)
講師：本間 定	消化器病学 (肝)
講師：高木 一郎	消化器病学 (胆)
講師：鳥居 明	消化器病学 (消化管)
講師：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：渡辺 文時	消化器病学 (肝)
講師：村上 重人	消化器病学 (肝)

研究概要

I. 消化管に関する研究

Helicobacter pylori (HP)：肝細胞癌組織において17例中11例(65%)にHPが検出され、HPが肝細胞癌発癌の一因子として働いている可能性が示唆された。

潰瘍性大腸炎(UC)：Urocortin (Ucn) のUCにおける発現を免疫組織化学およびIn situ hybridization法を用いて検討したところ、主に形質細胞において発現、産生が確認された。さらに、Ucn陽性細胞と形質細胞はUCの炎症の程度に有意に相関して増加していた。

潰瘍性大腸炎の病態改善に用いられるLCAP, GCAP療法の有効群においては、好中球接着分子CD11bおよびCD62 LmRNAの発現動態が潰瘍性大腸炎の病状の改善に関与することが示された。

潰瘍性大腸炎(UC)の発症にはTNF α -857Cが、クローン病(CD)では-857Tが発症に関わっているものと考えられた。またCD14-159のCホモはUCとCDの発症を抑制していると考えられた。

クローン病(CD)：CDの病期によるMulti-detector-row CT (MDCT) 所見の変化を活動期、寛解期に分け比較検討した。活動期症例では、寛解期症例と比較して有意に腸管壁肥厚、腸間膜リンパ節腫大、脂肪織混濁を認め、CDの活動性病変を反映

していた。MDCTによるCD病変の検索は、侵襲が少なく、急性活動期症例においても有用であった。

難治性クローン病患者に対するサイクロスポリン(CYA)の24時間持続静注療法は緩解導入において極めて有効であることが示された。また、緩解維持療法として経口CYA, azathioprine併用投与は有効であった。

大腸ポリープ：内視鏡的切除における予防的クリッピングは後出血を十分に予防できず、クリップの脱落によって粘膜損傷をきたした場合は、本来の目的とは逆に後出血を助長する可能性もあることが示された。

II. 肝臓に関する研究

B型肝炎：B型肝炎ウイルスの超高感度検出系「HBV RTD-Direct」法を開発した。検出範囲が0.7~8.0 LOG IU/mlと高感度であった。本法はTMA法およびアンプリコア・モニター法とも良好な相関を示した。

ラミブジン投与を開始したB型慢性肝炎症例においてYMDD変異株の出現する症例では開始8週後にTMA法でHBV DNAが陰性化に至っておらず、開始後早期の抗ウイルス効果が長期経過後のYMDD変異株の出現を予測し得る可能性が示された。

C型肝炎：ALT値が基準値内で推移する症例では、基準値を超えて推移する活動例に比しIL-10のプロモーター部位-819のT/T, -592のA/Aが占める割合が有意に低く、-1082と併せたハプロタイプはATAが占める割合が有意に低いことを示した。

高ウイルス量症例においても経過中にウイルス量が低下した段階でIFN治療を開始することでCR率が上昇すること、中ウイルス量群では治療前6カ月間のウイルス量の最大値と最小値の比が大きい群のIFN奏効率が高くなる傾向があることを示した。

原発性胆汁性肝硬変：健常人に比し血清8-OHdG, TRX値が有意に高値を示し、血清TRX値はALP, IgM, IgG値と有意の正の相関を示した。

自己免疫性肝炎：報告されているSLA/LP cDNAと比較して、N末端が30残基短いcDNAのC末端にHis6タグを付加したクローンを作製し、これよりT7RNAポリメラーゼを用いてmRNAを合成し、ウサギ網状赤血球溶血液を用いて、作製した35 Sメチオニン標識組換えSLA/LPに患者血

清とプロテイン A セファロースで免疫沈降を行い沈降物を洗浄後 SDS PAGE によって解析した。自己免疫性肝炎性肝炎 (AIH) 患者 30 例中 10 症例中に抗体が検出された。強陽性 3 例はいずれもセレンシステイン tRNA に対する抗体が陽性であった。

肝細胞癌: 非 B 非 C 肝癌症例において HBV 既往感染率が 40% 近くあることより, HBV 遺伝子の組込みが肝発癌に関与している可能性が示された。HBs 抗原および HCV 抗体陰性のアルコール性肝硬変患者において肝発癌に及ぼす因子について多変量解析を行い, 積算飲酒量が多いこと, HBc 抗体陽性であることが危険因子であることを明らかにした。

3 cm 以下単発肝細胞癌初回治療例において, TAE では完全壊死率はおよそ 50% で, 動脈性腫瘍血流に乏しい高分化癌が主な対象であった PEIT よりは低率であった。しかし, TAE 例の累積生存率は 5 年, 7 年ともに 41% であり, 有意差はないものの PEIT 治療群より良好な成績であった。経皮経肝的局所治療が選択されることの多い小型肝細胞癌でも, 動脈性腫瘍血流が豊富であれば, 初回治療として亜区域 TAE も有用であることを示した。

アルコール性肝障害: ユビキチンと蛋白の conjugate がアルコール性肝硬変患者の血清で増加していることを明らかにした。

HepG2 細胞を用いた培養実験では, アセトアルデヒドの添加による糖鎖合成酵素 phosphomannomutase 活性阻害が CDT の出現率の増加に関与していることを明らかにした。

アルコールおよび LPS 投与による肝障害モデルでは, PPAR γ リガンドを投与することにより, TNF α mRNA の発現が抑制され, 肝障害が抑制されることを明らかにした。

薬物性肝障害: 前立腺癌治療薬フルタミド起因性肝障害発症機序を明らかにする目的で prospective study を行った。フルタミドはおもに CYP1A2 によって OH フルタミドに代謝される以外に carboxyesterase により Flu-1 にも代謝される。フルタミド投与後に明らかな肝障害を認めた症例では肝障害発症前に著しい血中 Flu-1 濃度上昇がみられ, 肝障害の発生には Flu-1 濃度が高値となるような薬物代謝の偏りが関与していると考えられた。

バイオ人工肝臓の開発: 慈恵医大で樹立した高機能ヒト肝癌細胞株 (FLC) をラジアルフロー型バイオリアクター (RFB) で高密度 3 次元還流培養し, 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, CYP3A4 の誘導薬物相互作用検定系を開発

した。さらに, 不死化内皮細胞, 伊東細胞, 肝細胞の RFB での共培養では, 肝組織として再構築を認めた。

III. 膵臓に関する研究

ラット膵には水チャネル AQP1,8 の発現は認められたが, AQP3,4 の発現は認めなかった。Caerulein 膵炎 (Cn) 群, 総胆膵管結紮膵炎 (PBDL) 両膵炎群では, 正常膵に比べ AQP1,8 mRNA 発現は経時的に減少していた。免疫組織化学による各 AQP 蛋白発現では, AQP1 は血管内皮細胞および膵管上皮に認め, AQP8 は膵腺房細胞の腺腔側に認められた。AQP8 は Cn 群の膵腺房細胞内に分布していたが, PBDL 群では発現していなかった。

アルコール性膵障害の一因として膵微小循環障害の関与を明らかにしたが, 急性膵炎回復期においても急性アルコール負荷は膵組織血流量を著明に減少させる事を示した。

IV. 癌免疫療法

家族性大腸腺腫症 (FAP) の原因となる APC 遺伝子の異常を有する APC1309 マウスにおいて, APC1309 マウス腫瘍細胞 (T-tumor 細胞) と樹状細胞の融合細胞の抗腫瘍効果には細胞性免疫は関与しないことを報告してきたが, 融合細胞接種マウスの血清より精製した IgG が, *in vitro* で直接 T-tumor 細胞障害活性を示すこと明らかにした。

BNL 肝癌細胞と樹状細胞の融合細胞と IL-12 の併用投与による BALB/c マウス移植 BNL 肝癌に対する治療効果は, 抗 CD4 抗体投与による治療効果の阻害, 免疫マウス脾細胞の BNL 細胞障害活性が CD4+細胞除去, または抗 MHC class II 抗体投与により抑制されることから, CD4+T リンパ球が BNL 肝癌細胞障害における効果細胞であることが示された。

「点検・評価」

毎年, 感ずることであるが, 研究が行われているにもかかわらず, 多くの研究は, その成果が学会発表に止まり, 形, すなわち論文として発表されず, 学問の進歩に貢献していないことが問題である。peer review journal に発表するには多くの関門がある。組織化された懐疑主義は science の特徴の 1 つであり, この懐疑主義の関門を通過しなければならない。しかし, その前で多くの研究が自滅してしまうのは残念なことである。以下, それぞれの分野について点検・評価する。

消化管：肝癌組織に *Helicobacter pylori* が検出された。PCR のみならず、免疫組織学的にも *pylori* の存在が確認された意味は大きいように思うが、その病態生理的意義は今後の課題である。IBD については治療困難な例も多く、IBD 治療は消化管診療においては最も大きなテーマの1つであるが、新治療の試みもなされ、診断についても MDCT の応用などいくつかの有望な試みがなされている。IBD 発症の遺伝的背景に関する研究もなされているが、将来に残された問題も大きい。

肝臓：B型、C型慢性肝炎の治療、肝細胞癌治療が依然として大きな課題である。B型慢性肝炎に対するラミブジン治療、C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法についても有効性を上げるための試みがなされているが、prospective studyが必要である。自己免疫性肝炎については、現在、注目を集めている SLA/LP 抗体の検出について新しい試みがなされた。いずれの研究も peer review journal の発表が必要である。肝細胞癌では HAsAg, HCV-RNA いずれも陰性の患者では HBV 感染の既往がある例が多く、HBV の関与の可能性がある。急性肝不全の臨床応用は将来の問題としても、動物実験でも急性肝不全治療における有用性が示されるべきである。

膵臓：aquapoin1,8 がラット膵臓では発症しており、膵炎モデルでは発現が減少した。ヒトの膵ではどうなのであろうか。今後の課題である。癌免疫療法：腫瘍細胞を load した樹状細胞により Familial adenomatous polyposis モデルマウスにおける polyp 発生を抑制することができた。今後の課題はいかにしてこの成果を臨床応用するかである。末期癌患者ではまだあまり目覚ましい成果はみられていない。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakano T¹⁾, Inoue K¹⁾, Hirohara J¹⁾, Arita S¹⁾ (¹Kansai Med Univ Hosp), Higuchi K (Toyama Med Pharm Univ), Omata M (Tokyo Univ), Toda G. Long-term prognosis of primary biliary cirrhosis (PBC) in Japan and analysis of the factors of stage progression in asymptomatic PBC (a-PBC). *Hepatol Res* 2002; 22(4) : 250-60.
- 2) Itsubo M, Koike K, Tsuno S, Osada M, Komuro O, Shimada N, Okuda J, Fukada H, Okuaki Y, Kawabe T, Toda G. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(45) : 735-9.
- 3) Ishikawa T, Zeniya M, Hokari A, Kawabe T, Suzuki K, Fujise K, Toda G. An experimental study on Nd-YAG laser induced thermotherapy-Its possible application of the laser irradiation for therapy of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2002; 23(1) : 25-30.
- 4) Arihiro S, Ohtani H¹⁾, Suzuki M¹⁾, Murata M¹⁾, Ejima C¹⁾, Oki M¹⁾, Kinouchi Y¹⁾, Fukushima K¹⁾, Sasaki I¹⁾, Nakamura S²⁾, Matsumoto T²⁾ (²Osaka City Univ), Torii A, Toda G, Nagura H¹⁾ (¹Tohoku Univ). Differential expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Pathol Int* 2002; 52(5-6) : 367-74.
- 5) Gong J¹⁾, Koido S, Chen D¹⁾, Tanaka Y¹⁾, Huang L¹⁾, Avigan D¹⁾, Anderson K¹⁾, Ohno T, Kufe D¹⁾ (¹Dana-Farber Cancer Inst, Harvard Med Sch). Immunization against murine multiple myeloma with fusions of dendritic and plasmacytoma cells is potentiated by interleukin 12. *Blood* 2002; 99(7) : 2512-7.
- 6) Takagi M, Yamauchi M, Takada K, Ohkawa K. Serum ubiquitin-protein conjugates in normal subjects and patients with alcoholic liver disease: Immunoaffinity isolation and electrophoretic mobility. *Alcohol* 2002; 26(11) : 1692-6.
- 7) Searashi Y, Yamauchi M, Sakamoto K, Ohata M, Asakura T, Ohkawa K. Acetaldehyde-induced growth retardation and micro-heterogeneity of the sugar chain in transferrin synthesized by HepG2 cells. *Alcohol* 2002; 26(*Suppl) : 32S-7S.
- 8) Shimada S, Yamauchi M, Takamatsu M, Uetake S, Ohata M, Saito S. Experimental studies on the relationship between immune responses and liver damage induced by ethanol after immunization with homologous acetaldehyde adducts. *Alcohol* 2002; 26(8 suppl) : 86S-90S.
- 9) Iwahori T, Matsuura T, Maehashi H, Sugo K, Saito M, Hosokawa M¹⁾, Chiba K¹⁾, Masaki T¹⁾, Aizaki H (Natl Inst Infect Dis), Ohkawa K, Suzuki T¹⁾ (¹Chiba Univ). CYP3A4 inducible model for in vitro analysis of human drug metabolism using a bioartificial liver. *Hepatology* 2003; 37(3) : 665-73.
- 10) Xia J¹⁾, Tanaka Y¹⁾, Koido S, Liu C¹⁾, Mukherjee P²⁾, Gendler SJ²⁾ (²Mayo Clinic), Gong J¹⁾ (¹Dana-Farber Cancer Inst, Harvard Med Sch). Prevention

- of spontaneous breast carcinoma by prophylactic vaccination with dendritic/tumor fusion cells. *J Immunol* 2003; 170(4): 1980-6.
- 11) Nishino H, Kohno M, Toda G. Pancreatic microcirculation of acute alcohol administration —using caerulein induced acute pancreatitis model—. *Microcirculation Annual* 2002; 18: 89-90.
 - 12) Fukata M, Kijima H, Sanjo A, Sugisaka H, Inoue T, Takagi I. Prophylactic clipping may not eliminate delayed hemorrhage in colonoscopic polypectomies. *Jikeikai Med J* 2002; 49(3): 133-42.
 - 13) Matsuoka M, Aizawa Y, Nagamata H, Sutoh S, Miyagawa Y, Torii A. Significance of the mucin phenotype of early gastric cancer. *Jikeikai Med J* 2003; 50(1): 29-36.
 - 14) Takeda K, Yamauchi M, Ohata M, Sakamoto K, Nakajima H, Hirakawa J (Hirakawa Hosp). Association between testicular atrophy and muscular atrophy after ethanol administration. *Jikeikai Med J* 2003; 50(1): 37-43.
 - 15) 戸田剛太郎. 第23回日本臨床薬理学会年会 シンポジウム I「治験中に報告される有害事象の取り扱い」5) 肝臓内科医として. *臨医薬* 2003; 19(3): 238-43.
 - 16) 上竹慎一郎, 山内眞義, 伊藤周二, 川嶋 治, 坂本和彦, 武田邦彦, 大畑 充, 戸田剛太郎. アルコール性肝硬変の肝癌合併に及ぼす因子の検討. *アルコールと医生物* 2002; 22: 108-12.
 - 17) 橋本健一, 大畑 充, 坂本和彦, 武田邦彦, 中島尚登, 山内眞義, 戸田剛太郎. アルコール性肝硬変における性差に関する臨床疫学的検討. *日本アルコール・薬物医学会誌* 2002; 37(4): 358-9.
 - 18) 高橋 弘, 吉川哲矢, 戸田剛太郎. B型肝炎ウイルス産生のメカニズム—クリオ電子顕微鏡(cryo-electron microscopy)により解明されたコア粒子の立体構造と Large S 蛋白の役割—. *慈恵医大誌* 2003; 118(1): 1-8.
 - 19) 高橋 弘, 成相孝一, 戸田剛太郎. 大腸癌の免疫療法. *慈恵医大誌* 2003; 118(2): 43-9.
 - 20) 長又博之, 稲玉英輔, 有廣誠二, 松岡美佳, 鳥居 明, 福田国彦. クローン病症例に対する MDCT の有用性. *日消病会誌* 2002; 99(11): 1317-25.
 - 21) 川嶋 治, 大畑 充, 坂本和彦, 橋本健一, 中島尚登, 山内眞義. アルコール性肝硬変の性差に関する臨床疫学的検討. *日アルコール・薬物医学会誌* 2003; 38(1): 58-68.
 - 22) 坂本和彦, 大畑 充, 中島尚登, 山内眞義. 東京慈恵会医科大学附属病院における過去 20 年間の重症型アルコール性肝炎例の臨床疫学的検討. *慈恵医大誌* 2003; 118(2): 79-90.
 - 23) 荒木 崇, 小宮佐和子, 山内眞義. 肝障害に対するグリシンの有効性に関する検討—In Vivo と細胞培養からの検討—. *慈恵医大誌* 2003; 118(2): 91-9.
 - 24) 中島尚登, 矢野耕也(ツムラ品質製剤研). MT 法を応用した各種肝疾患の診断. *標準化と品質管理* 2002; 56: 51-3.
 - 25) 和泉元喜, 須田耕一(順天堂大). 各種慢性膵障害における筋線維芽細胞の発現とその分布. *膵臓* 2002; 17(3): 181-9.
 - 26) 白石弘美, 久保宏隆, 中村 眞, 田部井功, 中村陽子, 岡村康平, 小林 誠. 消化管術後患者の経腸栄養ガイドラインに基づいた NST 栄養管理の検討. *静脈経腸栄養* 2002; 17(4): 91-7.
 - 27) 宮川佳也, 山内眞義, 松浦知和, 高木一郎, 大畑 充, 戸田剛太郎. 女性ホルモン製剤を乱用した性転換願望の若年男性に認めたアルコール性肝硬変の 1 例. *肝臓* 2002; 43(12): 570-4.
 - 28) 山根建樹, 石井隆幸, 中村 眞, 佐藤泰弘, 古谷 徹, 藤瀬清隆, 加藤弘之, 増田勝紀, 小林正之, 戸田剛太郎. 粘膜内腺癌の内視鏡的粘膜切除術後に伸展がみられた Barrett 粘膜に対し焼灼治療を施行した 1 例. *日消内視鏡会誌* 2002; 44(7): 1067-72.
 - 29) 山根建樹, 内山 幹, 中村 眞, 石井隆幸, 佐藤泰弘, 藤瀬清隆, 加藤弘之, 小林正之, 戸田剛太郎. 大型の大腸潰瘍と打ち抜き様の食道潰瘍がみられ診断に苦慮した炎症性腸疾患の 1 例. *Prog Dig Endosc 消内視鏡の進歩* 2002; 60(2): 78-9.
 - 30) 坪井一人, 藤崎順子, 田尻久雄, 成宮徳親, 一志公夫, 根岸道子, 佐々木知也, 鳥居 明, 池上雅博. 内視鏡的に切除し得た陥凹型微小十二指腸癌の 1 例. *日消内視鏡会誌* 2003; 45(1): 32-7.

II. 総 説

- 1) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. 消化器疾患と免疫異常 自己免疫性肝炎. *最新医* 2002; 57(5): 1035-42.
- 2) 高木一郎, 戸田剛太郎. 肝・胆・膵疾患編 胆石症. *綜合臨* 2002; 51(増刊): 1488-92.
- 3) 穂苅厚史, 戸田剛太郎. 一般医も診なければならない B 型・C 型肝炎 B 型肝炎と C 型肝炎とはこれほど違う HCV キャリアの自然経過. *Medicina* 2002; 39(10): 1645-7.
- 4) 大西明弘, 戸田剛太郎. ファーマコゲノミクスとテーラーメイド医療 臨床への応用 消化器・肝疾患とチトクローム P450 分子種—肝硬変と CYP3A 活性の低下, 肝癌と CYP2C1 遺伝子多型—. *医のあゆみ* 2002; 201(9): 665-9.
- 5) 銭谷幹男. 診断の指針 治療の指針 自己免疫性肝炎の病態と最近の治療. *綜合臨* 2002; 51(5): 1061-2.

- 6) 山内眞義, 大畑 充. アルコール性肝障害. 日臨 2002; 60(増刊 本邦臨床統計集(3)): 220-5.
- 7) 西野博一. 女性内科シリーズ 産婦人科診療における慢性肝炎. 産と婦 2002; 69(7): 911-9.
- 8) 鳥居 明, 田中 孝(田中消化器科クリニック), 松枝 啓(国立精神・神経センター国府台病院). 便通異常および過敏性腸症候群の実態調査 一般会社員を対象としたアンケート調査結果. Pharm Med 2002; 20(6): 162-75.
- 9) 中島尚登. アルコール性肝炎. 老年病診療 2002; 38: 156-7.
- 10) 相澤良夫. 新世紀の感染症学 ゲノム・グローバル時代の感染症アップデート 感染症特論 抗菌薬による副作用 肝障害. 日臨 2003; 61(増刊3 新世紀の感染症学): 50-6.

III. 学会発表

- 1) 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. (パネルディスカッション) 本邦における自己免疫性肝炎の実態と変遷. 第 88 回日本消化器病学会総会. 旭川, 4月. [日消病会誌 2002; 99(臨増): A49]
- 2) Fukata M, Sato J, Takagi I, Toda G. Mesalazine preserves colonic mucin composition during the dextran sulfate-induced colitis in mice. Digestive Disease Week 2002. San Francisco, May. [Gastroenterology 2002; 122(suppl): A-278]
- 3) 本間 定, 大野典也, 戸田剛太郎. (ワークショップ) 樹状細胞と癌細胞の融合細胞ワクチンにより誘導される抗腫瘍免疫のエフェクター機構. 第 61 回日本癌学会総会. 東京, 10月. [日癌学 61 回総会記 2002; 130]
- 4) 相良憲彦, 戸田剛太郎, 加藤 勝(国立がんセンター・研分子腫瘍・細胞遺伝). FZD4 遺伝子の Splicing variant がコードする分泌型蛋白 FZC4S の機能解析. 第 61 回日本癌学会総会. 東京, 10月. [日癌学 61 回総会記 2002; 241]
- 5) 伊藤恭子, 根岸道子, 鳥居 明, 中村真理子, 戸田剛太郎, 大野典也. (ワークショップ) 肝細胞癌における *Helicobacter pylori* の検出. 第 61 回日本癌学会総会. 東京, 10月. [日癌学 61 回総会記 2002; 61]
- 6) 込田英夫, 入江正紀, 本間 定, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. (ワークショップ) 肝癌発症モデルマウスにおける樹状細胞ワクチンの肝癌発症予防効果とその機序. 第 61 回日本癌学会総会. 東京, 10月. [日癌学 61 回総会記 2002; 180]
- 7) 高松正視, 山内眞義, 戸田剛太郎. (シンポジウム) アルコール性肝障害におけるサイトカイン遺伝子多型の意義. 第 6 回日本肝臓学会大会第 10 回日本消化器関連学会週間(DDW-J2002). 横浜, 10月. [肝臓 2002; 43 Suppl(2): A267]
- 8) 渡辺文時, 銭谷幹男, 戸田剛太郎. (パネルディスカッション) 全国調査にみたわが国における非定期的自己免疫性肝疾患 (AILD) の実態—理論診断式の作製と応用—. 第 6 回日本肝臓学会大会第 10 回日本消化器関連学会週間(DDW-J2002). 横浜, 10月. [肝臓 2002; 43(Supp 12): A297]
- 9) 本間 定, 込田英夫, 戸田剛太郎. (ワークショップ) 樹状細胞ワクチンによる肝癌発生の抑制とその免疫学的機序. 第 6 回日本肝臓学会大会第 10 回日本消化器関連学会週間(DDW-J2002). 横浜, 10月. [肝臓 2002; 43(Supp 12): A328]
- 10) 飯沼敏朗, 本間 定, 戸田剛太郎. (パネルディスカッション) 家族性大腸腺腫症に対する抗体療法の可能性. 第 44 回日本消化器病学会大会第 10 回日本消化器関連学会週間(DDW-J2002). 横浜, 10月. [日消外会誌 2002; 99(臨増): A435]
- 11) Amano K, Takahashi H, Tamaki S, Zeniya M, Toda G. HLA and non-HLA genetic susceptibility factors to PBC were associated with clinical features in Japanese patients. The 53th Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Boston, Nov. [Hepatology 2002; 36(4 pt. 2): 422A]
- 12) 伊坪真理子, 小池和彦, 戸田剛太郎. (シンポジウム) 非 B 非 C 型肝細胞癌の疫学的実態と発癌因子の推測. 第 34 回日本肝臓学会東部会. つくば, 11月. [肝臓 2002; 43(Supp 13): A430]
- 13) 相澤良夫, 会澤亮一, 島田青佳. (シンポジウム) 非 B 非 C 型肝細胞癌の実態とその成因に関する臨床的検討. 第 34 回日本肝臓学会東部会. つくば, 11月. [肝臓 2002; 43(Supp 13): A431]
- 14) 中島尚登, 矢野耕也(ツムラ製剤品質研), 戸田剛太郎. (パネルディスカッション) Mahalanobis・Taguchi 法を用いた肝疾患における EBM の実践. 第 34 回日本肝臓学会東部会. つくば, 11月. [肝臓 2002; 43(Supp 13): A435]
- 15) 戸田剛太郎. (シンポジウム) 治験中に報告される有害事象の取り扱い: 肝臓内科医として. 第 23 回日本臨床薬理学会年会. 大阪, 12月. [臨医薬 2003; 19(3): 238-43]
- 16) 中崎 薫, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 和田高士. 逆流性食道炎と肥満の関係について. 第 37 回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会. 東京, 1月. [日成人病会誌 2003; 29: 35]
- 17) Matsuura T, Maehashi H, Iwahori T, Saito M, Masaki T (Kanagawa Cancer Center), Hosokawa M¹⁾, Chiba K¹⁾ (¹⁾Chiba Univ), Suzuki T (Nat'l Inst Infect Dis), Ohkawa K. PXR/RXR regulates the inducibility of CYP3A4 in a human hepatoma cell

line under three dimensional perfusion culture. FASEB Summer Conference 2002 Retinoids. Tucson, June.

- 18) 中村 眞, 山根建樹, 藤瀬清隆. (シンポジウム) 難治性 Crohn's disease 患者に対する cyclosporin 投与による緩解導入効果と短期間の cyclosporin, azathioprine 併用による緩解維持効果の検討. 第 88 回日本消化器病学会総会. 旭川, 4 月. [日消外会誌 2002; 99(臨増): A28]
- 19) Koido S, Gong J (Dana-Farber Cancer Inst). Fusions of human ovarian cancer cells with autologous DC activate both CD4+ and CD8+ T cells. The 93th American Association for Cancer Research (AACR). San Francisco, Apr.
- 20) Ito K, Nakamura M, Negishi M, Torii A, Toda G, Ohno T. Detection of Helicobacter pylori in hepatocellular carcinoma Helicobacter pylori: Basic mechanism to clinical cure 2002. Maui, Nov.
- 3) 戸田剛太郎, 鳥居 明, 根岸道子, 中崎 薫. 胃食道逆流症 GERD における喫煙の影響—健診者における喫煙と逆流性食道炎の関連について—. 平成 13 年度喫煙科学研究財団研究年報. 2002. p. 505-10.
- 4) 西野博一. 書評: 胆膵内視鏡治療の実際—より安全な処置法を目指して—(改訂版) 田尻久雄, 藤田直孝編著. 慈大新聞 2002; 572(2002 年 7 月 25 日号).
- 5) 松藤民子. 抗セレンシステイン tRNA 蛋白質複合体抗体誘導による自己免疫性肝炎モデルの作製. 平成 13~14 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 13670566. 2002. p. 1-20.
- 6) 中村 眞, 白石弘美, 内山 幹, 前川厚子¹⁾, 神里みどり¹⁾ (1名大), 渋谷優子 (藤田保健衛生大), 山崎京子²⁾, 錦織正子²⁾ (2茨城医療大), 佐々木敏 (国立健康・栄養研), 小松喜子 (水戸薬局), 片平冽彦 (東洋大). (研究報告書) 若年者の食事 n-3・n-6 系多価不飽和脂肪酸摂取量と炎症性腸疾患発症の疫学的検討. 厚生労働科学研究 研究費補助金特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究 平成 14 年度総括・分担研究報告書. 2003. p. 132-4.

IV. 著 書

- 1) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝障害. 亀山正邦, 高久史麿総編集. 今日の診断指針. 第 5 版. 東京: 医学書院; 2002. p. 757-62.
- 2) 銭谷幹男, 戸田剛太郎. E 型肝炎の現況. 戸田剛太郎, 杉町圭蔵, 中村孝司 編. 消化器疾患最新の治療 2003-2004. 東京: 南江堂; 2003. p. 26-7.
- 3) 相澤良夫, 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎. 多賀須幸男, 三田村圭二, 幕内雅敏 編. 今日の消化器疾患治療指針. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2002. p. 660-5.
- 4) 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 2003. 東京: 中外医学社; 2003. p. 277-84.
- 5) 大畑 充. 肝臓におけるアルコールの代謝はどのように行われるのか? アルコールはどのようにして肝細胞を傷害するのか? 戸田剛太郎, 滝川 一, 小池和彦 編. ここまできた肝の科学. 東京: 中外医学社; 2002. p. 138-51.

V. その他

- 1) 戸田剛太郎. はじめに. 総括研究報告書: 難治性の肝疾患に関する研究. 厚生科学研究補助金 特定疾患対策研究事業 難治性の肝疾患に関する研究 平成 13 年度 総括・分担研究報告書. 2002. p. 1-2.
- 2) 戸田剛太郎. 分担研究報告: 自己免疫性肝炎に関する研究. 厚生科学研究補助金 特定疾患対策研究事業 難治性の肝疾患に関する研究 平成 13 年度 総括・分担研究報告書. 2002. p. 7-10.

神 經 内 科

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

研究概要

平成14年、当科は開設6年目を迎え、教育、診療、研究面とも安定し独自の方針を打ち出すことが可能となった。

教育面では、前年度に続き卒前の臨床実習、卒後の初期・後期研修とも当科がひとつのユニットとして活動することができ、内容的に充実したものになった。

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14年度には、416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39%（162人）を占めた。また、重症筋無力症、多発性硬化症、脊髄小脳変性症といった特定疾患患者が97名（23%）入院したことは、特定機能病院の役割を考える上で特記できる。これらの各種疾患の精神・神経症候、病態生理や機能解剖、新しい治療法などをテーマとして毎週症例検討会を開催し、貴重な症例を年4回の日本神経学会関東地方会および各種研究会に報告した。こうした症例の蓄積は、今後、順次当科の診断・治療成績として集計される予定で、臨床研究における貴重な基礎データになると思われる。

研究面では、昨年に続き、臨床研究として開設以来当科に入院した重症筋無力症全症例の治療成績に関する集計を行い、今後の治療方針の指標となる重要な所見を得、日本神経学会総会で報告した。また、前年度に続き当科に集積しつつある症例を対象に生理学的研究を行い、その病態を解明する上で更なる知見を得た。ひとつは、相貌刺激を用いた視覚性事象関連電位で、高次大脳機能、とくに相貌認知機能を神経生理学的に評価することを目的に、アルツハイマー病、脳血管性痴呆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。また、新たに集積しつつある神経変性疾患を対象に、ドパミン系ニューロンの機能をPositron Emission Tomographyにより検討し、早期の鑑別診断における有用性を報告した。

「点検・評価」

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

研究業績

I. 原著論文

- 1) Suzuki M, Desmond TJ¹⁾, Albin RL¹⁾, Frey KA¹⁾ (¹Univ Michigan). Striatal monoaminergic terminals in Lewy body and Alzheimer's dementias. *Ann Neurol* 2002; 51: 767-71.
- 2) Suzuki M, Desmond TJ¹⁾, Albin RL¹⁾, Frey KA¹⁾ (¹Univ Michigan). Cholinergic vesicular transporters in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2002; 58: 1013-8.
- 3) Sakamoto T, Kawazoe Y¹⁾, Jin-Song Shen, Takeda Y²⁾, Arakawa Y (Tokyo Univ Hosp), Ogawa J¹⁾, Oyanagi K¹⁾, Ohashi T, Watanabe K²⁾ (²Tokyo Metropolitan Inst Gerontol), Inoue K, Eto Y, Watabe K¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Neurosci). Adenoviral Gene Transfer of GDNF, BDNF and TGF-2, but not CNTF, Cardiotrophin-1 or IGF1, Protects Injured Adult Motoneurons After Facial Nerve Avulsion. *J Neurosci Res* 2003; 72: 54-64.
- 4) Ogi S, Fukumitsu N, Tsuchida D, Uchiyama M, Mori Y, Matsui K. Imaging of Bilateral Striopal-lidontate Calcinosi. *Clin Nucl Med* 2002; 27 (10): 721-4.
- 5) Houi K, Kobayashi T, Kato S, Mochio S, Inoue K. Increased plasma TGF- β 1 in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 299-301.
- 6) Fukumitsu N, Suzuki M, Ito Y, Iguchi Y, Mori Y. A comparative study of blood flow in the cerebellum and brainstem between Machado-Joseph disease and olivopontocerebellar atrophy. *Jikeikai Med J* 2002; 49: 157-62.
- 7) Watabe K¹⁾, Sakamoto T¹⁾, Kawazoe Y¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Neurosci), Michikawa

- M²⁾ (²Natl Inst Longevity Sci), Miyamoto K³⁾, Yamamura T³⁾ (³Natl Inst Neurosci, Natl Center Neurol Psychiatr), Saya H⁴⁾, Araki N⁴⁾ (⁴Kumamoto Univ School of Med). Tissue culture methods to study neurological disorders: Establishment of immortalized Schwann cells from murine disease models. *Neuropathology* 2003; 23: 64-74.
- 8) 岡 尚省, 吉岡雅之, 森田昌代, 持尾聰一郎, 井上聖啓. 深呼吸時 sequence 法によるパーキンソン病の圧受容器反射機能の評価. *自律神経* 2002; 39(4): 388-96.
- 9) 鈴木正彦, 伊藤保彦, 井口保之, 中林治夫, 井上聖啓. 免疫不全患者にみられた鼻脳型ムコール症による眼窩尖端症候群. *神経内科* 2002; 56: 67-71.
- 10) 井口保之, 伊藤保彦, 鈴木正彦, 本田英比古, 井上聖啓. 中大脳動脈水平部閉塞で発症した心原性脳塞栓症に対する超選択的経動脈的血栓溶解療法. *神経内科* 2002; 57: 249-52.
- 11) 豊田千純子. 無菌性髄膜炎を繰り返した抗 RNP 抗体陽性の 1 例. *神経内科* 2002; 57(6): 517-20.
- 12) 筒井健介, 村上泰生, 伊藤保彦, 栗田正, 鈴木正彦. 破傷風にみる瘻笑. *神経内科* 2002; 57: 537-8.
- 13) 中村舞子, 伊藤保彦, 松井和隆, 小高文聡, 本田英比古. 両側下腿後面の筋肥大を呈した腰部脊柱管狭窄症に伴う S1 根症の 2 症例. *神経内科* 2003; 58(2): 197-205.
- 14) 吉岡雅之, 松井和隆, 栗田 正, 本田英比古, 井上聖啓. 幼少期より長期に渡り前駆症状を伴う拍動性頭痛を認め脳梗塞を発症した 44 歳女性例. *日本頭痛学会誌* 2002; 29(1): 119-21.
- 15) 川口祥子(日医大), 竹内孝仁, 穂山尚子, 長田優香, 大矢亜野. 橋被蓋部出血により両側方注視麻痺, 垂直方向性眼振, 体幹・左上下肢失調を呈した症例のリハビリテーション経験. *リハ医* 2002; 39: 245-8.
- 16) 高木 聡, 河野 優, 仙石鍊平, 伊藤保彦, 井上聖啓. 多発性単皮神経炎の 31 歳男性例. *末梢神経* 2003; 14(1): 72-8.
- 17) 藤巻 博, 粕谷 豊, 古賀史郎, 平島得路, 川口祥子, 各務志野, 高橋忠雄, 水野正一. 透析導入に至った前期高齢者と後期高齢者における性状の相違. *日老医学会誌* 2002; 39(3): 291-5.

II. 総 説

- 1) 井上聖啓. ヒトにおける痒みと求心性 C 線維との関係. *臨床脳波* 2002; 44(6): 343-8.
- 2) 井上聖啓. 末梢神経の研究—この 10 年の進歩と将来展望—*神経内科領域 C 線維 その機能と形態への挑戦*. *末梢神経* 2002; 13(1): 6-10.
- 3) 井上聖啓. 内科疾患と痒み. *神経内科* 2003; 58(1):

38-41.

- 4) 持尾聰一郎, 河野 優, 西尾慶之. 特集・薬物治療の現在: 脳血管障害の予防と急性期治療. *Medicament News* 2002; 1730: 6-8.
- 5) 本田英比古. 神経内科疾患における脊髄由来の疼痛と内科的治療. *脊椎脊髄ジャーナル* 2002; 15(12): 1152-9.
- 6) 栗田 正. Parkinson 病の幻覚. *神経内科* 2002; 56(5): 434-40.
- 7) 松井和隆, 井上聖啓. 仮性アテトーシス. *Clin Neurosci* 2002; 20(12): 1354-5.
- 8) 鈴木正彦. 注目すべき痴呆疾患—Lewy 小体型痴呆—. *J Clin Rehabil* 2002; 11: 1124-30.
- 9) 森田昌代, 吉岡雅之, 岡 尚省. 青戸病院における虚血性脳血管障害の動向. *青戸メデイカルジャーナル* 2003; 13: 69-76.

III. 学会発表

- 1) 岡 尚省, 森田昌代, 吉岡雅之, 持尾聰一郎, 井上聖啓. 多系統萎縮症およびパーキンソン病の圧受容器反射機能と心臓交感神経障害. 第 56 回日本自律神経学会総会. 大宮, 10 月.
- 2) 鈴木正彦, 伊藤保彦, 河野 優, 小澤律子, 小野内健司, 松井和隆, 栗田 正, 本田英比古, 井上聖啓. 健忘性卒中と一過性全健忘—3D-SSP SPECT 所見の比較検討—. 第 27 回日本脳卒中学会総会. 仙台, 4 月. [脳卒中学会抄録集]
- 3) 田村洋平, 岡部慎吾¹⁾, 宇川義一¹⁾, 新井憲俊¹⁾(¹東大), 持尾聰一郎, 井上聖啓. 「痛みに対する経頭蓋連続磁気刺激の効果」. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1389]
- 4) 栗田 正, 鈴木正彦, 持尾聰一郎, 井上聖啓. Alzheimer 病, 血管性痴呆, 痴呆を伴う Parkinson 病患者における視覚情報処理機能の検討. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1249]
- 5) 持尾聰一郎, 岡 尚省, 栗田 正, 片山 晃, 井上聖啓. パーキンソン病における瞬目回数(第 2 報). 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1261]
- 6) 橋本昌也, 佐藤 進¹⁾, 柴山秀博¹⁾, 西野 洋¹⁾, 真木寿之¹⁾(¹亀田総合病院). 脳梗塞の発生頻度及びコスト分析(鴨川脳卒中疫学調査). 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1278]
- 7) 坂本 剛, 渡部和彦¹⁾, 小川順子¹⁾, 川添陽子¹⁾, 小柳清光¹⁾(¹都神経研), 沈 勁松, 大橋十也, 衛藤義勝, 井上聖啓. 成体ラット運動ニューロン死に対する TGF β 2, IGF1 組換えアデノウイルスの保護効果. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1241]

- 8) 小澤律子, 本田英比古, 田村洋平, 吉岡雅之, 小野内健司, 松井和隆, 栗田 正, 井上聖啓. 糖尿病患者に見られる絞扼性尺骨神経障害—糖尿病の手—. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1389]
- 9) 村上泰生, 大矢 寧, 小川雅文, 川井 充. 筋直性ジストロフィーの息こらえ時における息苦しきの感受性の検討. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1342]
- 10) 吉岡雅之, 森田昌代, 岡 尚省, 井上聖啓. パーキンソン病における発汗機能障害. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1231]
- 11) 鈴木正彦, 伊藤保彦, 河野 優, 小澤律子, 小野内健司, 松井和隆, 栗田 正, 本田英比古, 井上聖啓, 福光延吉, 荻 成行, 森 豊. 一過性全健忘(TGA)の 3D-SSP SPECT 所見. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1346]
- 12) 松井和隆, 堀内洋志, 菊地荘太, 河野 優, 小澤律子, 伊藤保彦, 鈴木正彦, 栗田 正, 本田英比古, 井上聖啓, 豊島裕子. 重症筋無力症に対する拡大胸線摘出術とステロイド大量静注療法の臨床的検討. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1272]
- 13) 河野 優, 小澤律子, 伊藤保彦, 鈴木正彦, 松井和隆, 栗田 正, 本田英比古, 井上聖啓. 胸腺組織型, 臨床病期と重症筋無力症の予後に関する検討. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1273]
- 14) 中村舞子, 伊藤保彦, 松井和隆, 本田英比古, 井上聖啓. S1 支配筋の筋力低下を呈し両側下腿後面に肥大を認めた 2 症例の腓腹筋病理所見. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月. [臨神経 2002; 42: 1388]
- 15) 中村舞子, 栗田 正, 河野 優, 鈴木正彦, 井上聖啓. 高位頸髄後索病変を有する多発性硬化症患者の症候, MRI と正中神経 SEP 所見. 第 32 回日本臨床神経生理学会学術大会. 福島, 11 月. [臨神経 2003; 31: 196]
- 16) 坂本 剛, 川添陽子¹⁾, 小川順子¹⁾, 沈 勁松, 小柳清光¹⁾, 大橋十也, 衛藤義勝, 井上聖啓, 渡部和彦¹⁾ (都神経研). 成体ラット運動ニューロン損傷に対する TGF β 2, IGF1 組換えアデノウイルス・ベクターの保護効果. 第 43 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 5 月.
- 17) 吉岡雅之, 森田昌代, 岡 尚省, 井上聖啓. パーキンソン病患者の発汗機能障害と心臓交感神経機能障害の関連性について. 第 56 回自律神経学会総会. 大宮, 10 月.
- 18) Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Sasaki T, Ishiwata K, Ishii K. Regional correlation of pre- and post-synaptic dopaminergic function in striatum of Parkinson's

disease—A voxel based analysis of comparative PET study—. Society for Neuroscience's 32nd Annual Meeting. Orlando, Nov. [2002 CD-ROM Abstracts]

- 19) 川口祥子, 本田英比古, 伊藤保彦, 井口保之, 井上聖啓. 延髄外側症候群の嚥下障害に関する検討. 第 28 回日本脳卒中学会総会. 東京, 3 月. [日本脳卒中学会機関誌]
- 20) 中村舞子, 松井和隆, 村上泰生, 小澤律子, 伊藤保彦, 井上聖啓. 脊髄灰白質を中心とする異常信号域を認めグニ特異的 IgE 抗体が陽性であった多発性硬化症の 2 例. 第 15 回日本神経免疫学会. 長崎, 3 月. [日本神経免疫学会機関誌]

IV. 著 書

- 1) 栗田 正. 神経・筋疾患の主な症状: 自律神経障害, 睡眠障害. 黒岩義之, 紫芝良昌. 新体系看護学 8 疾病の成り立ちと回復の促進 ⑥ 神経・筋疾患/内分泌疾患. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 54-7.
- 2) 栗田 正. 筋疾患の診断: 検査による診断の進め方: B 生理学的検査. 黒岩義之, 紫芝良昌. 新体系看護学 8 疾病の成り立ちと回復の促進 ⑥ 神経・筋疾患/内分泌疾患. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 74-8.

V. その他

- 1) 吉岡雅之, 磯部建夫, 森田昌代, 岡 尚省. Brown-Sequard 症候群を呈した spinal cord herniation の 39 歳男性例. 第 161 回日本神経学会関東地方会. 東京, 6 月.
- 2) 磯部建夫, 森田昌代, 吉岡雅之, 岡 尚省, 園生雅弘. MRI で脊髄後索に異常信号を認め, 電気生理学的に後根遠位部に病変が示唆された脊髄瘍の 58 歳男性例. 第 162 回日本神経学会関東地方会. 東京, 9 月.
- 3) 橋本昌也, 伊藤保彦, 井口保之, 川口祥子, 松井和隆, 井上聖啓. 一過性左不全片麻痺を繰り返した meningovascular neurosyphilis の 46 歳男性例. 第 163 回日本神経学会関東地方会. 東京, 11 月.
- 4) 谷口 洋, 三村秀毅, 小澤律子, 佐藤浩則. ヘパリン誘発性血小板減少症により増悪を認めた脳血栓症の一例. 第 163 回日本神経学会関東地方会. 東京, 11 月.
- 5) 村上泰生, 横山洋紀, 伊藤保彦, 松井和隆, 本田英比古. 約 7 年の経過で右坐骨神経領域の筋萎縮, 感覚障害を呈した Perimurinomoma の 32 歳女性例. 第 164 回日本神経学会関東地方会. 東京, 3 月.

腎臓・高血圧内科

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

研究概要

I. 腎臓病学に関する研究

1) IgA 腎症におけるステロイド治療の適応とその効果

IgA 腎症におけるステロイド治療の適応とその効果について前向き研究にて検討した。その結果、ステロイド治療は糸球体内へのマクロファージ浸潤を減少させ、メサンギウム細胞の形質変換を抑制した。メサンギウム内の α -smooth muscle actin の発現は本治療の適応を考える上で有効な組織学的指標であることが示された。

2) アポトーシスによる糸球体メサンギウム細胞の増殖制御

培養メサンギウム細胞を用いアポトーシスを誘導させると糖脂質であるガングリオシドを産生・分泌し、分泌されたガングリオシドはメサンギウム細胞増殖を抑制した。この結果より、腎炎の修復過程にアポトーシスによるメサンギウム細胞増殖の抑制効果が関与している可能性が示された。

3) 腎発生過程における調節因子の解明

腎再生を考えるうえには腎発生調節機序の解明が重要である。我々は TGF- α superfamily に属する BMP4 に注目し、このヘテロ型欠損変異マウスにおいて、nephrogenic component の領域的な欠損と glomerular cyst の形成という 2 つの腎発生異常を見いだした。その異常発症機転を検討した結果、BMP4 は stromal progenitor cell population の細胞死を抑制することにより、その成長を維持するこ

とが示唆された。また糸球体特異的に BMP4 の機能を抑制させた Nephroin-Noggin transgenic mouse の解析から、BMP4 は糸球体・近位尿細管を含む近位ネフロン正常形態形成に必須である事が解明された。

4) ヒト臍帯血を用いた腎炎症特異的遺伝子導入法の開発

ヒト臍帯血から CD34⁺ 細胞を得た後レトロウイルスを用いて HBG 遺伝子を導入した。この細胞を NOD/SCID マウスに移植しキメラマウスが作成された後糸球体の ICAM-1 発現を誘導したところ糸球体にヒト CD14⁺ 細胞が集簇し、導入遺伝子を発現していた。さらにこの糸球体の HBG 蛋白の増加と生理活性の上昇が認められた。以上よりヒト臍帯血は炎症特異的遺伝子導入法において造血幹細胞の起源になりうる事が示された。

5) カルシウム・骨代謝関連

透析患者で認められる副甲状腺ホルモン (PTH) 値の上昇の原因に、低 Ca 濃度透析液が刺激因子となっている事から、現在一般的に使用されている低 Ca 濃度透析液の潜在的な危険性を指摘した。また、Ca 感受性受容体の遺伝子多型の違いが、血清 Ca 濃度の上昇に対する PTH 分泌抑制効果に大きく影響を示す事実から、Ca 感受性受容体の遺伝子多型が患者個々の反応性に関与している可能性を示した。破骨細胞の活性抑制因子である Osteoprotegerin は、血液透析にても除去されないこと、さらに本因子が透析患者の血清では高値を示し、これが透析患者において、PTH に対する骨抵抗性の原因の 1 つとなっている可能性を示唆した。

6) 腹膜透析関連

CAPD の重大な合併症である被嚢性腹膜硬化症 (EPS) を発症する患者の背景因子を解析し、腹膜の溶質移送能の高度の亢進状態が持続する患者が high risk 患者であることを報告した。慈恵医大本院での過去の EPS 患者の治療成績から、副腎皮質ステロイド治療が短期的な生命予後改善に効果があること、外科的腸管癒着剝離術が腸管機能予後に極めて有効である事を確認した。CAPD 患者の体液・血圧管理状態についての全国調査結果から、患者の 30% では体液過剰状態にあること、血圧コントロールが不良であることを報告した。

7) 慢性腎不全病態、治療関連

慢性腎不全患者の血清 pteridine 関連物質の濃度を測定し、その結果、腎不全患者では、酸化ストレスが亢進しているため、biopterine の補酵素としての作用が減弱しており、これが腎不全患者の高血圧

や栄養不良の一因となっている可能性を示唆した。透析患者の血管内シャント閉塞に対して行う経皮的シャント拡張術 (PTA) での疼痛軽減に対して、透視下腕神経叢ブロックが臨床的に有用であることを報告した。

II. 高血圧に関する研究

1) 慢性進行性腎疾患における減塩の腎障害進展に及ぼす影響

慢性進行性腎疾患患者において、塩分摂取と腎機能の関連について検討した結果から、慢性腎炎と糖尿病性腎症では、適切な降圧療法と共に十分な減塩指導により腎保護を図る必要があることが明らかになった。特に、糖尿病性腎症では、減塩に加え低蛋白食も腎保護的である可能性が示唆された。

2) 高血圧を伴う高度腎機能障害患者におけるアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の腎保護作用

高血圧を伴う高度腎機能障害 (S-Cr 3.0 以上) 患者において、ARB 投与群は従来薬投与群に比較して有意に腎機能悪化速度を減少させた。ARB 投与前後で貧血の進行および高K血症の頻度には差を認めなかった。ARB 群では有意に蛋白尿減少効果を示した。以上より ARB は腎機能障害患者においても安全に追加投与でき、腎保護作用を有する可能性が示唆された。

III. 痛風・尿酸代謝に関する研究

1) 臨床研究

細谷教授が委員長となり、世界に先駆けて日本痛風尿酸代謝学会より「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」を発行した。高尿酸血症症例において、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるロサルタンが長期間にわたり尿酸低下作用を示すことを明らかにした。我々の報告した多尿を伴う家族性若年性痛風腎症 (FJGN) 家系の責任遺伝子は、従来報告されている 16p12 には存在しないことが連鎖解析により確認された。

2) 基礎研究

腎臓に特異的に発現するヒトの尿酸トランスポーターである URAT1 をクローニングした。また URAT1 は尿酸排泄促進薬の標的となっていること、および腎性低尿酸血症の責任遺伝子は URAT1 であることを明らかにした。これまで PAH トランスポーターとしてクローニングされたヒト有機陰イオントランスポーターである hOAT1 が尿酸を輸送すること、およびその尿酸輸送プロファイルを明ら

かにした。大腸菌を用いてヒトキサンチン脱水素酵素 (XDH) の発現にはじめて成功した。

IV. 臨床細菌学に関する研究

1) 高齢者における piperacillin の体内動態

piperacillin は高齢者においては、非高齢者に比べ最高血中濃度が高値を示し、全身クリアランスが低下する傾向を示したが、 $2\text{g} \times 4$ 回、 $4\text{g} \times 2$ 回の投与方法では蓄積性が認められなかった。従って、高齢者においても非高齢者と同様の投与が可能であると考えられた。

2) MRSA 病院感染の拡大防止

褥瘡 MRSA 感染の拡大防止と感染経路を明らかにする目的で MRSA 褥瘡感染例について、鼻腔、咽頭、喀痰、便培養を行った。MRSA 褥瘡感染例 91 例中、鼻腔培養施行 57 例中 30 例が陽性 (52.6%) であり、咽頭培養施行 16 例中 15 例が陽性 (93.8%)、喀痰培養施行 27 例中 20 例が陽性 (74.1%) であった。鼻腔、咽頭、喀痰培養のいずれかが陽性は 76 例中 50 例 (65.8%) であった。糞便培養陽性は 25 例中 14 例 (56.0%) であった。

3) 結核の病院感染対策

1998 年～2001 年の 4 年間に、塗抹陽性肺結核で発見され、接触者に対し定期外検診が必要となった事例について検討した。定期外検診件数、定期外検診者数は、順に 1998 年 4 件、269 名、1999 年 3 件、186 名、2000 年 3 件、57 名、2001 年 5 件、39 名であった。定期外検診が行われた事例における症状が出現してから隔離までの日数の平均は、1998 年 27.3 日、1999 年 23.0 日、2000 年 2.0 日、2001 年 3.8 日であった。

「点検・評価」

1. 腎臓病学に関する研究

1) 腎炎研究に関して

我々は腎炎の新しい治療法を開発するため、腎発生過程に関わる分子と腎炎の発症機序の解析を行うとともに骨髄幹細胞を用いた遺伝子導入システムを確立してきた。現在、われわれのシステムは治療期間の延長、炎症特異性の向上、患者負担軽減などの問題点をクリアーしてきているが、まだ臨床応用には残された課題は多く、今後の研究の発展を期待したい。

2) 腎不全、腎生理に関して

カルシウム・骨代謝については、今後多施設共同研究のスタイルでの研究が推進していく必要がある。腹膜透析の最大の合併症である被嚢性腹膜硬化

症については、本研究グループからいくつかの知見を提示することができた。今後は、これらを基にして臨床的な治療体系を確立する必要がある。最近、透析患者が急増している背景より、保存期腎不全患者の病態や治療スタイルの確立に大きな関心が集まりつつある。このためには、腎生理に立脚した尿毒症の病態解明が必要である。この点に今後、我々の研究班でも大きな関心をはらっていく必要がある。

2. 高血圧に関する研究

慢性進行性腎疾患の進行抑制のためには、慢性腎炎では減塩が、糖尿病性腎症では減塩と低蛋白食が最優先されるべきであるとの成績に帰結した。また高血圧を伴う高度腎機能障害患者においてARBの追加投与が腎機能の悪化を抑制することを明らかにした。今後の臨床的戦術にこれらの成績を応用し、発展させていく必要がある。

3. 痛風・尿酸代謝に関する研究

特筆すべきは腎臓特異的に発現するヒト尿酸トランスporterであるURAT1をクローニングできたことであり、URAT1は新たな尿酸排泄促進薬の創薬のターゲット分子となる点からも重要となる。今年度は尿酸代謝に関する研究において、基礎的研究と臨床的研究が有機的に連携できたことは評価に値すると考える。今後ともこの方向で研究を進めていきたい。

4. 臨床細菌学に関する研究

一般的な抗菌薬療法や病院全体としての院内感染対策は、充実しつつあるものの、患者一人一人における院内感染対策の評価、適正抗菌薬使用についてはまだ不十分である。患者個人について院内感染の評価を今後検討する必要がある。また、適正抗菌薬療法の一環としてTDMによる抗菌薬の使用量、使用間隔の調整などが今後の課題と思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohno I, Ichida K, Okabe H, Moritani M¹⁾, Itakura M¹⁾ (¹Univ Tokushima), Saito M²⁾, Kamatani N²⁾ (²Tokyo Women's Medical Univ), Hosoya T. Familial juvenile gouty nephropathy: exclusion of 16p12 from the candidate locus. *Nephron* 2002; 92 (3): 573-5.
- 2) Ichida K, Hosoyamada M¹⁾, Kimura H, Takeda M¹⁾, Utsunomiya Y, Hosoya T, Endou H¹⁾ (¹Kyorin Univ). Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure. *Kidney Int* 2003; 63: 143-55.
- 3) Enomoto A¹⁾, Kimura H, Chairoungdua A¹⁾, Shigeta Y¹⁾, Jutabha P¹⁾, Cha SH¹⁾, Hosoyamada M¹⁾, Takeda M¹⁾, Sekine T¹⁾, Igarashi T¹⁾, Matsuo H¹⁾, Kikuchi Y¹⁾, Oda T¹⁾, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K¹⁾, Niwa T¹⁾, Kanai Y¹⁾, Endou H¹⁾ (¹Kyorin Univ). Molecular identification of a renal urate/anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447-52.
- 4) Takeda M¹⁾, Khamdang S¹⁾, Narikawa S¹⁾, Kimura H, Cha SH¹⁾, Sekine T¹⁾, Endou H¹⁾ (¹Kyorin Univ). Characterization of methotrexate transport and its drug interaction by human organic anion transporters. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 666-71.
- 5) Yamamoto H, Nakayama M, Yamamoto R, Otsuka Y, Takahashi H, Kato N, Hayakawa H, Hasegawa T, Ikeda M, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Mukai H, Hosoya T. Fifteen cases of Encapsulating Peritoneal Sclerosis related to Peritoneal Dialysis. A single-center experience in JAPAN. *Adv Perit Dial* 2002; 18: 135-8.
- 6) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kawamura T, Kikuchi T, Hosoya T, Ohno T, Yamada H. Shedding of growth-suppressive gangliosides from glomerular mesangial cells undergoing apoptosis. *Kidney Int* 2003; 63: 936-46.
- 7) Takahashi T, Takahashi K (Vanderbilt Univ), John PS²⁾, Fleming PA³⁾, Tomemori T⁴⁾, Watanabe T (Tohoku Univ), Abrahamson DR²⁾ (²Univ Kansas), Drake CJ³⁾ (³Med Univ South Carolina), Shirasawa T⁴⁾ (⁴Tokyo Metropolitan Inst Gerontol), Daniel TO (Immunex Corp). A mutant receptor tyrosine phosphatase CD148 causes defects in vascular development. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 1817-31.
- 8) Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, Ichikawa I. Evidence that bone morphogenetic protein 4 has multiple biological functions during kidney and urinary tract development. *Kidney Int* 2003; 63: 835-44.
- 9) Ichikawa I, Kuwayama F, Pope JC 4th, Miyazaki Y. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int* 2002; 61: 889-98.
- 10) Iwashima M, Takamatsu M, Yamagishi H, Hatanaka Y, Huang YY, McGinty C, Yamasaki S, Koike T (Med Coll Georgia). Genetic evidence for Shc requirement in TCR-induced c-Rel nuclear translocation and IL-2 expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 4544-9.

- 11) Kitamura M, Ishikawa Y, Moreno-Manzano V¹⁾, Xu Q¹⁾, Konta T¹⁾, Lucio-Cazana J¹⁾, Furusu A¹⁾, Nakayama K¹⁾ (¹Univ Coll London). Intervention by retinoic acid in oxidative stress-induced apoptosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl9) : 84.
- 12) Ohkido I, Segawa H¹⁾, Yanagida R¹⁾, Nakamura M¹⁾, Miyamoto K¹⁾ (¹Tokushima Univ). Cloning, gene structure and dietary regulation of the type-IIc Na/Pi cotransporter in the mouse kidney. *Pflugers Arch* 2003; 446(1) : 106-15.
- 13) Yokoyama K, Tajima M¹⁾, Yoshida H, Nakayama M, Tokudome G, Sakagami H¹⁾ (¹Meikai Univ), Hosoya T. Plasma pteridine concentrations in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 : 1032-6.
- 14) Yokoyama K, Kagami S, Ohkido I, Kato N, Yamamoto H, Shigematsu T, Nakayama M, Fukagawa M¹⁾ (¹Kobe Univ), Kawaguchi Y, Hosoya T. The Negative Ca (2+) Balance Is Involved in the Stimulation of PTH Secretion. *Nephron* 2002; 92 : 86-90.
- 15) Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T¹⁾, Hara S¹⁾, Ymamura A¹⁾ (¹Taranomon Hosp), Kawaguchi Y, Hosoya T. Calcium-sensing receptor gene polymorphism affects the parathyroid response to moderate hypercalcemic suppression in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2002; 57 : 131-5.
- 16) Miura Y, Shoji M¹⁾, Fukumoto M, Yasue K¹⁾ (¹Japan Aeromed Res Center), Tsukui I, Hosoya T. A 10-Year Retrospective Review of Airline Transport Pilots Aged 60 to 63 in Japan. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73 : 485-7.
- 17) Nakayama M, Kawaguchi Y: The Water and Electrolyte Balance (WEB) study group in CAPD. Multicentre survey on hydration status and control of blood pressure in Japanese CAPD patients. *Perit Dial Int* 2002; 22 : 411-3.
- 18) Nakayama M, Yamamoto H Ikeda M, Hasegawa T, Kato N, Takahashi, Otsuka Y, Yokoyama K, Yamamoto R, Kawaguchi Y, Hosoya T. Risk factors and preventative measures for encapsulating peritoneal sclerosis-Jikei experience 2002. *Adv Perit Dial* 2002; 18 : 144-8.
- 19) Yoshimura K, Nishimura M, Hasegawa T, Terawakia H, Nakazato T, Sakamoto K, Arita S, Nakajima K, Kashiwabara H, Hamaguchi K, Nagai R, Horiuchi K, Yamada K (Sakura Natl Hosp, Kumamoto Univ School of Med). Effect of successful renal transplantation on coronary AGEs accumulation of uremic heart. *Excerpta Medica International Congress Series* 2002; 1245 : 183-91.
- 20) Shigematsu T, Uchino J¹⁾, Takeda T¹⁾, Murakami K¹⁾, Sakai T¹⁾, Kohno T¹⁾, Yoshida T¹⁾ (¹Mihama Hosp), Hosoya T. The Clinical Utility and Hypercalcemia as an Adverse Effect of Maxacalcitriol in the Therapy on Secondary Hyperparathyroidism. *Osteoporosis Japan* 2003; 11 : 235-8.
- 21) Kunieda T, Manome Y, Nakamura M, Yoshida H, Kawamura T, Ohno T. Development of a Novel In Vitro Culture System : To Investigate the Effect of Hydrostatic Pressure on Renin-Angiotensin System for Monocyte. *Jikeikai Med J* 2002; 49 : 13-21.
- 22) 山本裕康, 中山昌明, 山本 亮, 池田雅人, 横山啓太郎, 川口良人, 細谷龍男. 被囊性腹膜炎の内科的治療, 腎と透析 2002; 52 (別冊 腎不全外科 2002) : 6-13.
- 23) 柴 孝也, 宇治木章¹⁾, 原田泰子¹⁾, 原田 進¹⁾, 高本正祇¹⁾ (¹国立療養所大牟田病院), 宮崎三弘 (日立製作所三戸総合病院), 小山 優²⁾, 山田陽介²⁾, 千田 守²⁾ (²東京共済病院), 山本俊信³⁾, 鈴木幹三³⁾ (³名古屋市厚生院), 谷川原祐介 (慶應大). 高齢者における faropenem sodium の体内動態ならびに安全性の検討. *日化療会誌* 2002; 50(10) : 640-5.
- 24) 中山昌明, 池田雅人, 加藤尚彦, 早川 洋, 沼田美和子, 大塚泰史, 山本 亮, 山本裕康, 横山啓太郎, 久保 仁, 川口良人, 細谷龍男. High-transport state の長期持続状態は被囊性腹膜硬化症の発症危険因子である—CAPD 離脱前後での腹膜機能変化からの解析. *日腎会誌* 2002; 44 : 396-402.
- 25) 中山昌明, 丹野有道, 大塚泰史, 高橋 創, 池田雅人, 加藤尚彦, 横山啓太郎, 山本裕康, 徳留悟朗, 細谷龍男. 高度腎機能低下例におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ロサルタン) の腎機能, 血清カリウム, 血圧に対する影響—血清クレアチニン値が 3.0 mg/dl 以上と未満例での違いについて. *日腎会誌* 2002; 44 : 530-6.
- 26) 上竹大二郎, 木村弘章, 疋田美穂, 岡部英明, 五味秀穂, 市田公美, 大野岩男, 細谷龍男. 高尿酸血症例におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬ロサルタンの長期投与が尿酸代謝に及ぼす影響. *痛風と核酸代謝* 2002; 26 : 25-32.
- 27) 中野広文, 竹口文博¹⁾, 岩澤秀明¹⁾ (¹東京医大), 丹野有道, 木村弘章, 中山昌明, 細谷龍男. 在宅医療における PD ラストの有用性と課題. *日透析医会誌* 2002; 35(8) : 1205-10.
- 28) 渡辺修一, 岩永伸也, 中山昌明, 木村靖夫, 細谷龍

男, 川口良人. 長期 CAPD 症例に対する PD・HD 併用療法の溶質除去に関する検討. 腎と透析 2002; 53 (別冊 腹膜透析 2002): 362-3.

- 29) 川口良人, 石崎 充, 今田聡雄, 大平征爾, 栗山 哲, 中元秀友, 平松 信, 前田憲志, 太田和夫. 腹膜透析離脱理由に関する調査報告. 腎と透析 2002; 53 (別冊 腹膜透析 2002): 9-11.
- 30) 寺脇博之, 吉村和修, 村山明子, 長谷川俊男, 萩原正大, 小出信澄, 西村元伸, 鈴木理志, 高瀬洋美, 根本哲治, 瀬戸一彦, 中山昌明, 細谷龍男. 経皮的シャント拡張術 (percutaneous transluminal angioplasty; PTA) における透視下腕神経叢ブロックの有用性. 日透析医学会誌 2003; 36: 193-7.

II. 総 説

- 1) Yokoo T. Inflamed site-specific delivery of bone marrow derived cells carrying IL-1Ra. *Current Gene Therapy* 2002; 17: 91-3.
- 2) Yokoo T, Kawamura T. Gene therapy for glomerulonephritis using bone marrow stem cells. *Clin Exp Nephrol* 2002; 6: 190-4.
- 3) 大野岩男. 薬剤性腎障害-NSAID を中心に-. *日医新報* 2003; 4108: 21-7.
- 4) 市田公美. キサンチンデヒドロゲナーゼ欠損症 (遺伝性キサンチン尿症), モリブデンコファクター欠損症. *日臨* 2003; 61 (増刊): 377-82.
- 5) 細谷龍男. 腎障害. *日臨* 2002; 61 (増刊 1): 230-4.
- 6) 柴 孝也, 佐藤文哉, 堀野哲也, 坂本光男, 中澤 靖, 吉川晃司. 内科一この一年の進歩感染症. *内科* 2002; 90 (6): 1098-103.
- 7) 宇都宮保典. 骨髓細胞移植による腎炎の治療. *医のあゆみ* 2003; 別冊: 182-5.
- 8) 平野景太, 川村哲也, 北島武之. 糸球体疾患の臨床病理像. *日医新報* 2002; 4082: 33-36.
- 9) 川村哲也. Primers of Nephrology-7 原発性糸球体疾患-IgA 腎症を中心に-. *日腎会誌* 2002; 44 (7): 700-9.
- 10) 川口良人. 透析と薬剤. *日医新報* 2002; 4064: 110-1.

III. 学会発表

- 1) Kawaguchi Y. SEP or EPS-Current definitions. International consensus meeting on peritoneal membrane structure. Brussel, May.
- 2) Nakayama M. Blood vessel number/angiogenesis. International consensus meeting on peritoneal membrane structure. Brussel, May.
- 3) Shigematsu T, Kono T¹⁾ (Mihama Hosp), Hosoya T, Yoshida T¹⁾, Shirai K²⁾ (Toho Univ

- Sakura General Hosp). Phosphate overload accelerates calcium deposition on vessels in ESRD patients. 1st International symposium on secondary hyperparathyroidism on 2002. Tokyo, Aug.
- 4) Ichida K, Faysal G (Gulhane Military Med School), Rezan T (Hacettepe Univ School of Med), Hosoya T. A novel mutation in xanthine dehydrogenase gene in a Turkish family with classical xanthinuria type 1: stone formation in heterozygous individuals. 40th annual symposium of society for the study of inborn errors of metabolism. Dublin, Sept.
- 5) Miura Y, Morio H (Narita Red Cross Hosp), Hata N¹⁾, Makino T¹⁾, Kuwano T (Tohritsu Hosp), Touhira H (Sensyu Critical Care Center), Fukunaga M (Fukuoka Tokusyukai Hosp), Katada S¹⁾ (Nippon Medical Univ), Yasue K²⁾, Suenaga K²⁾ (Japan Aeromed Res Center). The Nationwide Survey of Venous Thromboembolism After Air Travel In Japan. 4th Asia Pacific Congress of Aerospace Medicine. Tukuba, Oct.
- 6) Yoshikawa K, Onodera S, Sato F, Komatsuzaki M, Sakamoto M, Nakazawa Y, Hori S, Shiba K. Intervention by Infection Control Team (ICT) on nosocomial infection of tuberculosis in the Jikei University Hospital. 1st East Asian Conference on Infection Control and Prevention. Tokyo, Nov.
- 7) Yokoyama K, Kagami S, Ohkido I, Shigematsu T, Urashima M, Nakano H, Hosoya T. Identification of 358 single nucleotide polymorphisms (SNPs) among 148 candidate genes for hyperparathyroidism in Japanese ESRD patients. 35th American Society of Nephrology Annual Meeting. Philadelphia, Nov.
- 8) Terawaki H, Seto H, Yoshimura K, Murayama A, Hasegawa T, Nakayama M, Hosoya T, Kawaguchi Y. Quantitation of lymphatic drainage of the peritoneal cavity using transport of tracer albumin; 99mTc-HSAD. The first Asian chapter meeting-International society for Peritoneal Dialysis. Hong Kong, Dec.
- 9) 花岡一成. 遺伝性嚢胞性腎疾患研究の進歩 ADPKD の基礎的研究. 第 45 回日本腎臓学会学術総会. 大阪, 5 月.
- 10) 大野岩男. (教育講演) 薬剤性腎障害-NSAID を中心に-. 第 45 回日本腎臓学会学術総会. 大阪, 5 月.
- 11) 川村哲也, 伊藤順子, 平野景太, 高添一典, 濱口明彦, 宇都宮保典, 細谷龍男. 非糖尿病性腎疾患における ACE 阻害薬・AngII 受容体拮抗薬の併用効果. 第 45 回

日本腎臓学会学術総会。大阪，5月。

- 12) 細谷龍男。(シンポジウム)内科の立場から一痛風，高尿酸血症と尿路結石。日本超音波学会第75回学術集会。高松，6月。
- 13) 柴 孝也。「抗菌薬の手引き」からみた適正使用。プライマリーケア学会。神戸，6月。
- 14) 笠井健司，阿部良悦(御殿場第一クリニック)，若林正則(望星第一クリニック)。(シンポジウム5)二次性副甲状腺機能亢進症の病態と新しい治療戦略 二次性副甲状腺機能亢進症の現況とビタミンD3静注パルス療法。第47回日本透析医学会学術集会・総会。東京，7月。
- 15) 細谷龍男。(教育講演)高尿酸血症と肥満。第23回日本肥満学会。京都，10月。
- 16) 細谷龍男。(シンポジウム)高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインの背景と高尿酸血症の定義。第36回日本痛風・核酸代謝学会総会。東京，2月。
- 17) 細谷龍男。(学会賞受賞講演)腎における尿酸排泄機序。第36回日本痛風・核酸代謝学会総会。東京，2月。
- 18) 川村哲也，宇都宮保典。(シンポジウム)「IgA腎症と上気道感染症」IgA腎症の病因。第32回日本腎臓学会西部学術大会。和歌山，10月。
- 19) 宇都宮保典，濱口明彦，川村哲也，内田啓子¹⁾，湯村和子¹⁾(¹女子医大)。(ワークショップ)IgA腎症：成人期へcarry overする小児期発症例について。第32回日本腎臓学会東部学術大会。東京，10月。
- 20) 山本裕康，加藤尚彦，大城戸一郎，山本 亮，横尾隆，早川 洋，池田雅人，横山啓太郎，中山昌明，重松隆，川口良人，細谷龍男。2次性副甲状腺機能亢進症に対する経皮的OCT局注療法(PMIT)による組織変化の検討。第21回腎と骨代謝研究会学術集会。東京，9月。

IV. 著 書

- 1) 柴 孝也。菌血症，敗血症。高久史麿，尾形悦郎，黒川 清，矢崎義雄 編。新臨床内科学。第8版。東京：医学書院；2002。p.1720-4。
- 2) 市田公美，細谷龍男。プリン代謝異常。金澤康徳，武谷雄二，関原久彦，山田信博 編。Annual Review 内分泌・代謝2003。東京：中外医学社；2003。p.117-22。
- 3) 細谷龍男。高尿酸血症。山田信博，石橋 俊，代田浩之 編。高脂血症ナビゲーター。東京：メディカルレビュー社；2003。p.42-3。
- 4) 細谷龍男。薬剤性腎障害。亀山正邦，高久史麿 編。今日の診療指針。第5版。東京。医学書院；2002。p.1025-7。
- 5) 川村哲也。腎生検からの組織情報。御手洗哲也，秋葉 隆 編。腎臓病 専門医に聞く最新の情報。東京：中外医学社；2002。p.31-3。

V. その他

- 1) Hosoya T. Kidney disorders and urinary calculi in gout and hyperuricemia. The 9th Asian Integrated Nephrology Forum. Taipei, Mar.
- 2) 川村哲也。IgA腎症の総括。厚生労働省科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 平成14年度研究報告会。東京，1月。
- 3) 三浦靖彦，福原俊一¹⁾，浅井 篤¹⁾(¹京大)。透析非導入・中断に関するガイドライン作成に向けた研究。厚生労働省科学研究特定疾患対策研究事業「特定疾患のアウトカム研究：QOL，介護負担，経済評価」班 平成14年度研究発表会。東京，2月。

リウマチ・膠原病内科

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

研究概要

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

I. 膠原病患者におけるテロメラーゼの解析

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

II. 関節リウマチ、膠原病患者における骨髓ストローマ細胞の解析

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

III. 膠原病患者に対する免疫抑制薬の投与方法に関する研究

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

IV. 関節リウマチに対する血管新生抑制療法に関する研究

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

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

「点検・評価」

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

研究業績

I. 原著論文

- 1) 金月 勇, 吉田 健, 安田 淳, 安田千穂, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫. ビンクリスチンが有効であった難治性血小板減少を呈したSLEの1例. 関東リウマチ2002; 36: 67-76.

II. 総説

- 1) 山田昭夫. 膠原病治療薬とその話題—副腎皮質ステロイド薬. J Jpn Soc Hosp Pharm 2003; 39(2): 149-52.
- 2) 山田昭夫. 病気と薬の説明ガイド2003—骨・関節疾患 関節リウマチ. 薬局 2003; 54(1): 453-9.
- 3) 山田昭夫. 関節リウマチ治療の進歩—最新の基礎・臨床研究—関節リウマチの予後予測因子. 日臨 2002; 60(12): 2276-80.
- 4) 山田昭夫. 実践 診断指針—膠原病と類縁疾患 関節リウマチ. 日医師会誌 2002; 128(8): s260-3.
- 5) 山田昭夫. 関節リウマチへのアプローチ—改善された慢性関節リウマチのQOLと予後—関節破壊, 生命予後. Med Pract 2002; 19(7): 1080-4.

III. 学会発表

- 1) 吉田 健, 黒坂大太郎, 安田 淳, 安田千穂, 金月 勇, 横山 徹, 斉藤三郎, 城 謙輔(佐倉中央病院), 山田昭夫. マウス関節炎モデルに対するエンドスタチン

- の効果。第119回成医会。東京、11月。[慈恵医大誌2002; 117(6): 387]
- 2) 安田 淳, 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田千穂, 金月勇, 横山 徹, 斉藤三郎, 山田昭夫。SLE患者における末梢血単核球細胞テロメア・テロメラゼ活性の解析。第32回日本免疫学会総会。東京、12月。[日免疫学会学術記録2002; 32: 210]
 - 3) 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田 淳, 横山 徹, 金月勇, 斉藤三郎, 城 謙輔(国立相模原), 山口典子(女子医), 山田昭夫。マウスコラーゲン関節炎に対するエンドスタチンの効果。第23回日本炎症再生医学会。東京、7月。[炎症・再生2002; 22(4): 381]
 - 4) 安田 淳, 黒坂大太郎, 横山 徹, 大林 豊, 金月勇, 吉田 健, 山田昭夫。SLE患者の末梢血単核球細胞におけるテロメア長の解析。第46回日本リウマチ学会総会。神戸、4月。[リウマチ2002; 42(2): 328]
 - 5) 大林 豊, 横山 徹, 安田 淳, 安田千穂, 佐々木謙, 吉田 健, 金月 勇, 黒坂大太郎, 山田昭夫。間質性膀胱炎を伴ったシェーグレン症候群の1例。第46回日本リウマチ学会総会。神戸、4月。[リウマチ2002; 42(2): 487]
 - 6) 山田昭夫, 黒坂大太郎, 横山 徹, 金月 勇, 相川崇史¹⁾, 小澤義典²⁾, 杉井章二³⁾, 當馬重人⁴⁾(国立相模原)。慢性関節リウマチ(RA)の死因について。第46回日本リウマチ学会総会。神戸、4月。[リウマチ2002; 42(2): 317]
 - 7) 黒坂大太郎, 吉田 健, 横山 徹, 安田 淳, 金月勇, 大林 豊, 山田昭夫, 斎藤三郎, 山口典子(女子医)。マウスコラーゲン関節炎に対するendostatinの効果。第46回日本リウマチ学会総会。神戸、4月。[リウマチ2002; 42(2): 382]
 - 8) 黒坂大太郎, 安田 淳, 大林 豊, 小澤義典, 横山徹, 金月 勇, 吉田 健, 山田昭夫。SLE患者における末梢血単核球細胞テロメラゼ活性の臨床的意義。第46回日本リウマチ学会総会。神戸、4月。[リウマチ2002; 42(2): 416]
 - 9) 佐々木謙, 金月 勇, 大林 豊, 安田 淳, 吉田 健, 安田千穂, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫。骨髄異形成症候群を合併した腸管型パーチェット病の1例。第46回日本リウマチ学会総会。神戸、4月。[リウマチ2002; 42(2): 388]
 - 10) 山田昭夫。(ワークショップ)慢性関節リウマチ(RA)の死因について。第46回日本リウマチ学会総会。神戸、4月。[リウマチ2002; 42(2): 317]
 - 11) 竹内不二夫¹⁾, 森谷真紀²⁾, 鍋田裕美¹⁾, 森 正樹¹⁾(東大), 後藤 眞(都立大塚病院), 松多邦雄(松多医院), 山田昭夫, 荏原忠夫(荏原医院), 羽生忠正(新潟大), 村山隆司(金澤リハ病院), 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), 坂倉光夫²⁾(徳島大)。RAの疾患感受性候補遺伝子(領域)TIRA1-5(中間報告)。第46回日本リウマチ学会総会。神戸、4月。[リウマチ2002; 42(2): 364]
 - 12) 金月 勇, 黒坂大太郎, 安田 淳, 安田千穂, 山田昭夫。ピンクリスチンが有効であった難治性血小板減少を呈したSLEの1例。第43回関東リウマチ研究会。東京、6月。
 - 13) 金月 勇, 吉田 健, 安田 淳, 安田千穂, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫。間質性膀胱炎を発症したSjogren症候群の1例。第7回城南リウマチ会。東京、7月。
 - 14) 山田昭夫, 大林 豊, 金月 勇, 安田千穂, 横山 徹, 黒坂大太郎。acroosteolysisの1症例。リウマチセンター間連絡会議。小樽、7月。
 - 15) 安田千穂, 金月 勇, 安田 淳, 横山 徹, 黒坂大太郎, 山田昭夫。重度機能障害を来した関節リウマチの2症例。第2回御成門セミナー。東京、10月。
 - 16) 山田昭夫, 金月 勇, 安田千穂, 横山 徹, 黒坂大太郎。急性びまん間質性肺炎(ループス肺炎)の2症例。第8回城南リウマチ会。東京、11月。

IV. 著 書

- 1) 山田昭夫。乾癬性関節炎。日本リウマチ財団教育研修委員会。リウマチ基本テキスト。東京: 日本リウマチ財団教育研修委員会; 2002. p. 368-71.
- 2) 山田昭夫。腸炎性関節炎。日本リウマチ財団教育研修委員会。リウマチ基本テキスト。東京: 日本リウマチ財団教育研修委員会; 2002. p. 372-4.

V. その他

- 1) 山田昭夫。DMARDsの副作用とその予防。第14回中部リウマチ学会。山梨、9月。
- 2) 山田昭夫。関節リウマチ患者の死因と生命予後。第17回城北リウマチ研究会。東京、10月。
- 3) 山田昭夫。膠原病の多彩な合併症。2002年大曲医師会。大曲、10月。

循環器内科

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

研究概要

I. 臨床研究

1. 大規模臨床試験

1) Japanese Investigation of Kinetic Evaluation In Hypertensive Events and Remodeling Treatment (JIKEI HEART) Study

現在、世界的に心血管系疾患は最も罹患者数が多い重要な疾患である。日本においても同様であり今後さらに増加することが予想されている。なかでも高血圧症は、虚血性心疾患あるいは心肥大を介して心不全を引き起こす重要な疾患である。近年、高血圧の病態にレニン・アンジオテンシン系が関与しており、この系を介して産生されるアンジオテンシン II (AII) が心血管系の病態悪化に大きくかかわっていることが明らかにされた。さらに AII 作用を特異的に阻止する薬剤アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が開発され多くの大規模臨床試験で心血管系はもとより腎臓などの臓器保護効果が証明されてきた。なかでも ARB の 1 つである Valsartan は Val-HeFT trial で心不全患者の死亡、入院を著明に改善した。しかし、現在まで本邦ではこの系統の薬剤に関して大規模臨床試験は施行されていない。薬剤効果にはクラスによって差があることが知られており、日本人を対象にした大規模臨床試験の実施が強く望まれている。

われわれの慈恵医大循環器内科は、付属 4 病院および関連病院を含めると日本最大規模の診療施設お

よび外来患者を有している。そこで本邦で最初の Valsartan による心血管および腎保護作用の大規模試験を計画した。

登録患者総数 3,000 例を目標に、平成 14 年 1 月 16 日より登録を開始した。

2) プロプレスタディ (BLOPRE-study)

附属 4 病院循環器内科において高血圧者と心機能低下者 132 例を対象にアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の心筋リモデリングおよび神経体液性因子に及ぼす影響を検討した。ARB で 6 カ月治療後に無作為にスピロノラクトン追加投与群 (25 mg/day) と ARB 継続群に割り付け、その後 6 カ月後の影響を検討した。収縮期血圧と血中アルドステロン濃度は ARB 継続群で有意に低下し、アルドステロン・エスケープ現象は認めなかった。UCG 上、EF、相対的壁厚 (RWT)、左室重量 (LVMI) は治療経過では変化せず、両群でも有意差を認めなかった。UCG 上で RWT ≥ 0.45 の LV remodeling の症例 ($n=22$) では、ARB 治療により RWT の減少を認めた。このうち LVMI ≥ 125 の LV hypertrophy の症例 ($n=16$) は、スピロノラクトン追加投与により LVMI の減少を認めた。ARB は高血圧者の LV remodeling を改善し、スピロノラクトンの追加投与は LV hypertrophy を改善した。本研究は、2000 年 7 月より開始して既に終了しており、2003 年 AHA 2nd Asia Pacific Science Forum にて発表した。

3) Japanese Coronary Artery Disease Study (J-CAD Study)

東京大学医学部の永井良三教授が代表世話人で日本人の CHD 患者の危険因子管理状況・治療方法を経時的に調査して日本人のエビデンスの確立を目指している。2000 年 4 月から 2001 年 3 月までに心臓カテーテル検査 (CAG) を受けて冠動脈に 75% 以上の有意狭窄が認められた患者を対象として、その後 6 カ月毎に 3 年間の予後および治療状況を調査している。2000 年 11 月より初回登録が始まり 13,816 人が登録され、トレンド調査には 3,146 人が登録されている。最初から当循環器内科も参加しており 4 病院合計で約 300 症例 (本院 100 例、青戸病院 55 例、第 3 病院 51 例、柏病院 99 例とトレンド 15 例) が登録されている。既に 3 年経過しておりフォローアップ登録を行えば終了症例も出てきている。

4) JBCMI: The Japanese Beta blocker and Calcium antagonist in Myocardial Infarction (JBCMI) Study

β 遮断薬および Ca 拮抗薬の心筋梗塞後の心血管イベント発生に対する効果を検討する事を目的とし

て、熊本大学医学部循環器内科を事務局に全国的な多施設研究として平成11年1月より症例の登録が行われた。対象は急性心筋梗塞患者（発症1カ月以内）で、退院までに症例を事務局に登録し、 β 遮断薬投与群またはCa拮抗薬投与群に無作為に割り付けられた。登録後12月から24カ月までを追跡期間として一斉調査が行われた。評価項目は死亡、非致死性心筋梗塞（再梗塞）、再入院を必要とする薬剤抵抗性狭心症（PTCA/CABGの施行を含む）、心不全、脳血管障害の発生であった。平成14年4月の最終報告会では以下の結果が熊本大学小川久雄教授より発表された。総登録症例は全国で計1,090例（Ca拮抗薬群545例、 β 遮断薬群545例）、解析対象例は1,039例であった。うち慈恵は本院、青戸病院を併せて38例であった。心血管イベントの発生はCa拮抗薬群が有意に低かった。ただし、死亡、心筋梗塞再発、薬剤抵抗性狭心症による入院、脳血管障害に関しては両群に有意な差は認めず、薬剤割付後1年以内の心不全の発症が β 遮断薬群に多かったため総心血管イベントの発生が β 遮断薬群で高い結果となった。また症例は少ないものの冠攣縮発作は β 遮断薬群に多かった。今回 β 遮断薬の心筋梗塞後の予後改善効果はCa拮抗薬群でより低く、過去の研究とは異なる結果となった。

5) JAST (Japan Atrial fibrillation and Stroke Trial) Study

多施設共同無作為化比較試験として、JAST (Japan Atrial fibrillation and Stroke Trial) に参加した。これは、わが国で初めて行われた、非弁膜症性心房細動におけるアスピリンの脳梗塞予防効果に関する無作為化前向き介入試験である。一時エンドポイントを心血管性死亡、脳梗塞、一過性脳虚血発作としたが、有意差はないものの、投薬群で高率に一次エンドポイントが発生したため（27例：23例）、2002年中途中止となった。現在、大阪大学を中心とした事務局により、結果の詳細な解析が進められている。

2. 不整脈

従来と同様に心房細動の治療に力を注いでいる。現在はカテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術（心房細動の根治術）および心房中隔ペーシングによる洞調律維持の2種類の方法を用いて治療に当たるとともに臨床研究を進めている。今年度のテーマを以下に示す。

1) 心房細動の維持機構における肺静脈の果たす役割について検討した。持続する心房細動中に肺静脈の電気的隔離を施行した場合、過半数の症例で心

房細動が停止し、また術前と比して術後の心房細動誘発率は有意に低下した（72% vs 11%）。肺静脈は心房細動の引き金としての役割ばかりが注目を集めてきたが、その維持機構においても必須の構造物であることが示唆された。

2) 肺静脈隔離術の際に左房との電気的交通部位（breakthrough）を効率良く同定する方法として、肺静脈入口部で記録される連続電位を指標とするマッピング法を考案し、その有用性を検討した。計61本の肺静脈における検討で、連続電位が有効通電部位を予測する感度は86%、特異度は70%であり、連続電位のマッピングの有用性が確認された。

3) 全心房興奮時間が最短となる右心房中隔内の部位でのペーシングが発作性心房細動の予防効果に優れると仮説を立て、検証を行った。現在までに徐脈性不整脈と発作性心房細動を有する35名に対して施行し、約80%の患者で洞調律維持に成功している。また、通常部位（右心耳）でペーシングを行った患者との比較において心房細動の予防効果が有意に高いことが判明した（75% vs. 40%）。

3. 虚血性心疾患

1) 血管内超音波法を用いてPCI施行時のステント使用の適否を検討した。ステントを使用しなくても、バルーンのみで拡張でも十分な内腔が得られていれば、再狭窄率は低いことを証明した。

2) マルチスライスCTによる冠動脈狭窄の検出精度を冠動脈造影をゴールドスタンダードとして検討した。4列マルチスライスCTでは、末梢冠動脈の診断は困難であったが、16列マルチスライスCTでは、80%程度の診断精度を得ることが可能であった。

3) 遠隔期ステント内狭窄に関する研究

ステント内再狭窄予防に対するCa拮抗薬とACE阻害薬の効果について比較検討し、IVUS所見からCa拮抗薬の有用性を報告してきた。現在、シロスタゾールとチクロピジンの再狭窄に対する効果と、プレッシャーワイヤーの有用性を検討している。

4. 脂質代謝

1) 安定同位体を使ったりリポ蛋白質内代謝動態の研究

アポ蛋白E、C-IIIのリポ蛋白代謝への影響をハーバード大学公衆衛生院と共同で研究している。インスブルグ大学、マールブルグ大学とは腎不全患者のリポ蛋白代謝の検討を終了しスタチンのリポ蛋白代謝改善効果の検討を予定している。

2) NMRを使ったりリポ蛋白代謝の評価

NMRを使った新しいリポ蛋白亜分画定量法が開

発されこの方法を使って高脂血症薬の効果を検討している。

II. 基礎研究

1. 心筋細胞生理

心筋収縮調節機構につき生理的および病態生理学的条件下で検討を行っている。本年度はマウスの単一心室筋細胞および多細胞乳頭筋標本を用いて、種々の条件下(刺激頻度, 温度変化, 交感神経刺激, アシドーシスなど)でのマウス心筋収縮調節につき明らかにしてきた。これに加えて, 筋小胞体 Ca ポンプ過剰発現マウス (SERCA TG) を用いた実験より, SERCA TG では 1) 細胞内 Ca 濃度変化・収縮張力の増大および時間経過の短縮が認められること, 2) 交感神経 β 受容体刺激の効果が認められないこと, 3) 虚血類似条件下での心機能低下を抑制する可能性などが明らかとなってきた。一方で電気生理学的手法を用いて, ラット心室筋および心房筋細胞の膜電流系に対するアシドーシスの効果についても検討を行っている。今後はマウスにおける膜電流測定法の確立と, 心筋細胞内 Ca 動態の鍵となる分子の機能につき生理学的手法を用いて明らかにしていく。

2. ラット摘出灌流心における虚血再灌流障害に関する研究

インスリン抵抗性を伴う自然発症糖尿病ラット (OLETF) を用いて 2 型糖尿病における虚血プレコンディショニングの心筋保護効果を検討。2 型糖尿病では虚血プレコンディショニングによる心筋保護効果が減弱ないし消失する事を報告。さらに, インスリン抵抗性改善により虚血プレコンディショニングの心筋保護効果が回復する事が判明。今後この機序について検討予定。また 1 型糖尿病モデルを用いて, 虚血プレコンディショニングの心筋保護効果を 2 型糖尿病と比較検討予定。

3. 心臓代謝 I

1) 心筋障害における細胞内 Ca 調節機構の役割

ラット摘出灌流心を用いて, 虚血再灌流における Na/Ca 交換系阻害薬 KBR の効果を検討した。KBR は細胞内 Ca 過負荷の抑制を介して, 再灌流後の心機能回復を改善した。心不全モデルである Dahl ラットの後期肥大期の灌流心を用いて, 低 Na 灌流による細胞内 Ca の変化 (Ca handling) を観察。肥大心では Na/Ca 交換系の機能低下がみられた。

2) エストロゲンの心筋保護作用

雌性ラットの卵巣を摘出しエストロゲン機能低下を作製, 同ラットおよび 17β エストラジオール再負荷ラットに腎性高血圧を作製しエストロゲンの心筋

保護作用について検討した。

4. 心臓代謝 II

ラット摘出心を用いて Working Heart 法にて灌流し, 虚血再灌流障害の機序とその保護作用について以下の点に注目し検討する。

1) エストロゲンの心筋保護作用

卵巣を摘出した雌ラットにエストロゲン徐放薬を皮下投与し, 虚血再灌流障害の影響を検討し, その機序のひとつとしての NO の関与を明らかにする。

2) 虚血, 再灌流時の糖代謝, 脂肪酸代謝の特性
虚血時の脂肪酸代謝の亢進が, 心機能回復に対して障害的に作用することを報告し, その調節機構として AMPK が大きな役割を演じていることを明らかにしてきた。AMPK は脂肪酸だけでなく, グリコーゲン代謝にも作用することが知られている。今回, AMPK のグリコーゲン代謝, グルコース代謝に与える影響と再灌流障害軽減効果について検討している。

3) 細胞内 pH の調節機構と病態に関する研究

虚血時のプロトン産生とその排出の機序に対する検討を糖尿病心を用いて検討している。

「点検・評価」

本年度は, これまでの研究班単位の研究とは別に, 慈恵医大循環器内科および関連施設において慈恵独自の大規模臨床試験が開始され, すでに登録症例は 2,000 例を超え順調にすすんでいる (JIKEI HEART Study)。

またこれまで通りの研究班毎の研究も精力的に行われている。臨床研究班では, 心臓カテーテル班で付属 4 病院間でのネットワークシステムの構築に伴いこれまで同様の各病院内での臨床研究に加えて, 4 病院全体症例を用いた研究も行われつつある。不整脈班では, 発作性心房細動に対する高周波カテーテルアブレーション症例が増加し, 従来の発作性上室性頻拍症や心房粗動に対するアブレーション同様に精力的に活動している。脂質代謝班では, 冠動脈疾患再発予防としての脂質管理の重要性に加え, 心筋梗塞後のリモデリングに対するスタチンの効果などについても検討を行っている。

基礎研究班では, これまでの研究テーマの更なる発展を目指して各々進行中で, 日本循環器学会, 日本心臓病学会など国内学会に加えて, AHA, ヨーロッパ心臓病学会などの国際学会でも成果の発表を行っている。英文・和文雑誌への論文発表も徐々に増えてきてはいるものの, まだ十分な論文発表にいたっていない現状があり, 充実させていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Belanger AJ, Lu H, Date T, Liu LX, Vincent KA, Akita GY, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Hypoxia up-regulates expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma angiopoietin-related gene (PGAR) in cardiomyocytes: role of hypoxia inducible factor 1alpha. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 765-74.
- 2) Brette F, Komukai K, Orchard CH. Validation of formamide as a detubulation agent in isolated rat cardiac cells. *Am J Physiol* 2002; 283: H1720-8.
- 3) Choi KJ, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Macle L, Haissaguerre M. Successful ablation of Hisian ectopy identified by a reversed His bundle activation sequence. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 6: 183-6.
- 4) Date T, Belanger AJ, Mochizuki S, Sullivan JA, Liu LX, Scaria A, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Adenovirus-mediated expression of p35 prevents hypoxia/reoxygenation injury by reducing reactive oxygen species and caspase activity. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 309-19.
- 5) Date T, Takahashi A, Iesaka Y, Miyazaki H, Yamane T, Noma K, Nuruiki N, Ishikawa S, Kaneko K, Mochizuki S. Effect of low-dose isoproterenol infusion on left atrial appendage function soon after cardioversion of chronic atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 2002; 84: 59-67.
- 6) Ikewaki K, Mochizuki K, Iwasaki M, Nishide R, Mochizuki S, Tada N. Cilostazol, A potent phosphodiesterase type III inhibitor, selectively increases anti-atherogenic HDL subclass (LpA-I) and improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2002; 51: 1348-54.
- 7) Ikewaki K, Zech LA¹⁾, Brewer HB Jr.¹⁾ (¹NIH), Rader DJ (Univ Penn Med Cent). Comparative in vivo metabolism of apolipoproteins E2 and E4 in apoE2/4 heterozygotes. *J Lab Clin Med* 2002; 140: 369-74.
- 8) Kim YK, Mankad S, Kim SJ, Takagi G, Tamura T, Gerdes AM, Bishop SP, Kramer CM. Adding angiotensin II type 1 receptor blockade to angiotensin-converting enzyme inhibition limits myocyte remodeling after myocardial infarction. *J Cardiac Failure* 2003; 9: 238-45.
- 9) Komukai K, Brette F, Orchard CH. Electrophysiological response of rat atrial myocytes to acidosis. *Am J Physiol* 2002; 283: H715-24.
- 10) Komukai K, Brette F, Pascarel C, Orchard CH. Electrophysiological response of rat ventricular myocytes to acidosis. *Am J Physiol* 2002; 283: H412-22.
- 11) Komukai K, Brette F, Yamanushi TT, Orchard CH. K⁺ current distribution in rat sub-epicardial ventricular myocytes. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 2002; 444: 532-8.
- 12) Nakayama H, Otsu K, Yamaguchi O, Noshida K, Date M, Hongo K, Kusakari Y, Toyofuku T, Hikoso S, Kashiwase K, Takeda T, Matsumura Y, Kurihara S, Hori M, Tada M. Cardiac-specific overexpression of a high Ca²⁺ affinity mutant of SERCA2a attenuates in vivo pressure overload cardiac hypertrophy. *FASEB J* 2003; 17: 61-3.
- 13) Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M, Yamane T, Macle L, Choi KJ, Clementy J. Left atrial appendage activity masquerading as pulmonary vein potentials. *Circulation* 2002; 105: 2821-5.
- 14) Tamura T, Said S, McCune S, Mochizuki S, Gerdes AM. Temporal regression of myocyte hypertrophy in hypertensive-heart failure prone rats treated with an AT₁ blocker. *J Cardiac Failure* 2002; 8: 43-7.
- 15) Yamane T, Shah DC, Jais P, Hocini M, Deisenhofer I, Choi KJ, Macle L, Clementy J, Haissaguerre M. Electrogram polarity reversal as an additional indicator of breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1337-44.
- 16) Yamane T, Shah DC, Jais P, Hocini M, Peng JT, Deisenhofer I, Clementy J, Haissaguerre M. Dilatation as a marker of pulmonary veins initiating atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 6: 245-9.
- 17) Yang Z, Pascarel C, Steele DS, Komukai K, Brette F, Orchard CH. Na⁺/Ca²⁺ exchange activity is localized in the t-tubules of rat ventricular myocytes. *Circ Res* 2002; 91: 315-22.
- 18) Komukai K, Hashimoto K, Shibata T, Iwano K, Muto M, Mogi J, Imai K, Horie T, Mochizuki S. Effect of continuous ATP injection on hemodynamics in human. *Circ J* 2002; 66: 926-9.
- 19) Kusakari Y, Hongo K, Kawai M, Konishi M, Kurihara S. The mechanism of increasing Ca²⁺

responsiveness by alpha1-adrenoceptor stimulation in rat ventricular myocytes. *Jpn J Physiol* 2002; 52: 531-9.

- 20) Ogawa K, Shimizu M, Sasaki H, Mori C, Takatsuka H, Mochizuki S. Effectiveness of pneumatic compression device and coagulation factors on hemostasis of femoral artery after cardiac catheterization. *Jikeikai Med J* 2003; 50: 51-7.
- 21) Onodera T, Okazaki F, Miyazaki H, Minami S, Ito T, Seki S, Taniguchi I, Mochizuki S. Perindopril reverses myocyte remodeling in the hypertensive heart. *Hypertens Res* 2002; 25: 85-90.
- 22) Seki S, Taniguchi M, Takeda H, Nagai M, Taniguchi I, Mochizuki S. Inhibition by KBR7943 of the reverse mode of the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger reduces Ca^{2+} overload in ischemic-reperfused rat hearts. *Circ J* 2002; 4: 390-6.
- 23) Taniguchi M, Nakano H, Kuwahara K, Masuda I, Ohkawa S, Miyazaki H, Ohkoshi H, Kaji M, Noguchi Y, Asukata I. Prognostic and clinical significance of newly acquired complete right bundle branch block in Japan Airline pilots. *Intern Med* 2003; 42: 21-4.
- 24) 宮永 哲, 日下雅文, 蓮田聡雄, 山田 拓, 清水光行, 望月正武, 安田 充, 神谷直樹, 水野朝敏, 鷺海元博. 子宮肉腫心転移巣摘出術後に血栓性細小血管障害を発症した1例. *心臓* 2003; 35(7): 521-6.
- 25) 宮崎秀和, 山根禎一, 阿部邦彦, 松尾征一郎, 宮永哲, 鶴崎哲士, 伊達太郎, 本田陽一, 茂木純一, 杉本健一, 野間健司, 望月正武. 後側壁三尖弁輪部起源のATP感受性心房内リエントリー性頻拍の2例. *心電図* 2003; 23: 90-6.
- 26) 宮崎秀和, 野間健司, 阿部邦彦, 伊達太郎, 山根禎一, 松尾征一郎, 宮永 哲, 名越智古, 鶴崎哲士, 本田陽一, 茂木純一, 杉本健一, 望月正武, 石川眞一郎. 心房細動抑制を目的とした持続的心房中隔ペーシング一室適右房ペーシング部位と急性効果一. *不整脈* 2002; 18: 360-5.
- 27) 宮村香代子, 大塚由美, 東 吉志, 鈴木智毅, 酒井朋久, 蓮田聡雄, 日下雅文, 川井三恵, 山田 拓, 清水光行, 望月正武. 心房細動を初発症状として発見された左房内巨大粘液腫の1例. *慈恵医大誌* 2003; 118: 17-21.
- 28) 山田 拓, 清水光行, 川井三恵, 蓮田聡雄, 日下雅文, 鈴木智毅, 東 吉志, 宮村香代子, 大塚由美, 望月正武. Diagnosis Related Group/Prospective Payment Systemの導入に向けての循環器領域におけるクリニカルパス. *慈恵医大誌* 2003; 118: 249-52.
- 29) 大塚由美, 川井三恵, 宮村香代子, 東 吉志, 鈴木

智毅, 日下文雄, 蓮田聡雄, 山田 拓, 清水光行, 田嶋美智子, 原田潤太. 多量の血清心嚢水を認めた Ehlers-Danlos 症候群の1例. *慈恵医大拍病医報* 2003; 10(1): 34-5.

- 30) 谷口郁夫, 吉川 誠, 山崎辰男, 島津義久, 栗須 崇, 瀧川和俊, 橋爪良幸, 桑田雅雄, 小野寺達之, 池脇克則, 木杉玲子, 阿部郁朗, 中嶋孝之, 大西明弘, 望月正武. 高トリグリセライド血症の指標としての超低比重リポ蛋白コレステロールの計算. *医と薬学* 2002; 48: 461-7.
- 31) 東 吉志, 清水光行, 石川威夫, 荒巻和彦, 鈴木智毅, 酒井朋久, 蓮田聡雄, 日下文雄, 川井三恵, 山田 拓, 望月正武. 冠動脈攣縮による長時間心室細動から救命し得た1例. *慈恵医大誌* 2002; 117: 335-9.

II. 総 説

- 1) 山根禎一, 望月正武. 一枚の心電図から. *日医新報* 2002; 4098: 53-6.
- 2) 山根禎一. わかりやすい不整脈診療: 薬物治療“高齢者における使い方と注意点”. *Medicina* 2002; 39: 1138-40.
- 3) 谷口郁夫. 高脂血症のスクリーニング検査項目について. *Med Pract* 2003; 20: 170.
- 4) 谷口郁夫, 望月正武. 高血圧と心筋リモデリング; β 遮断薬とACE阻害薬の効果とその相違. *東京内科医会誌* 2002; 17: 175-9.
- 5) 谷口郁夫. ステント内再狭窄の予防はどこまで可能か. *日経CME* 2002; 7: 5.
- 6) 池脇克則, 望月正武. 冠動脈疾患の危険因子としてのremnant like particle (RLP). *日臨* 2002; 60(5): 1032-7.
- 7) 池脇克則. 循環器キーワード レブチン. *循環 plus* 2002; 2(7): 12.
- 8) 池脇克則. 循環器キーワード セロトニン 内臓肥満. *循環 plus* 2002; 2(11): 12.
- 9) 池脇克則. 循環器キーワード アディポサイトカイン 肥満遺伝子. *循環 plus* 2002; 2(12): 12.
- 10) 池脇克則. 新たな高脂血症治療薬. *臨床医* 2002; 28(12): 2450-1.
- 11) 島津義久, 谷口郁夫, 栗須 崇, 瀧川和俊, 橋爪良幸, 桑田雅雄, 小野寺達之, 山崎辰男, 吉川 誠, 望月正武, 森 豊. I型CD36欠損症により123I-BMIPP心筋無集積像を呈した3症例. *日画像医誌* 2002; 21(1): 25-9.

III. 学会発表

- 1) Abe K, Miyazaki H, Tsurusaki T, Honda Y, Mogi J, Yamane T, Sugimoto K, Noma K, Ishikawa S, Mochizuki S. The presence of slow conduction

- zone in the common atrial flutter circuit. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [Circ J 2002; 66: 178]
- 2) Date T, Belanger AJ, Mochizuki S, Sullivan JA, Liu LX, Scaria A, Cheng SH, Gregory RJ, Jiang C. Adenovirus-mediated expression of p35 prevents hypoxia/reoxygenation injury by reducing reactive oxygen species and caspase activity. American society of gene therapy. Boston, June. [Mol Ther 2002; 5(5): S233]
 - 3) Hirano S, Kusakari Y, Hongo K, Kurihara S. Effects of adrenergic stimulation on the Ca²⁺ transients and tension in mouse left ventricular papillary muscles. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [Circ J 2002; 66: 814]
 - 4) Hongo K, Mochizuki S, Kusakari Y, Hirano S, Kurihara S, Nakayama H, Otsu K. Beta-adrenergic stimulation failed to regulate intracellular Ca²⁺ concentration and isometric tension in SERCA2a overexpressing heart. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2002; 67: 178]
 - 5) Ikewaki K, Frischmann ME, Dieplinger H (Univ Innsbruck), Schaefer JR (Philipps Univ Marburg), Mochizuki S. In vivo metabolism of Lp(a) in patients with end-stage renal disease. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2002; 67: 479]
 - 6) Ikewaki K, Sacks FM (Harvard Sch Public Health). Differential role of apolipoprotein C-III and E on apoB-containing lipoproteins metabolism in normolipidemic humans. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [Circ J 2002; 66: 243]
 - 7) Ikewaki K, Schaefer JR (Philipps Univ Marburg), Frischmann ME¹⁾, Ookubo K, Schweer H, Kronenberg, Koenig FP, Dieplinger H¹⁾ (¹Univ Innsbruck). Delayed in vivo catabolism of IDL and LDL in patients with end-stage renal disease: Stable Isotope Studies in Caucasians and Japanese. The 75th Scientific Sessions in the American Heart Association. Chicago, Nov. [Circulation 2002; 106: II-253-4]
 - 8) Kasai T, DePuey EG, Shah AA (St Luke's-Roosevelt Hosp Cent). Decreased septal wall thickening in patients with LBBB. American Society of Nuclear Cardiology 7th Annual Symposium and Scientific Session. Baltimore, Sept. [J Nucl Cardiol 2002; 9: 59]
 - 9) Kasai T, DePuey EG, Shah AA, Kamran M (St Luke's-Roosevelt Hosp Cent). LV volume validation cannot be inferred from LVEF validation. The Society of Nuclear Medicine's 49th Annual Meeting. Los Angeles, June. [J Nucl Med 2002; 43: 193]
 - 10) Kasai T, DePuey EG, Shah AA, Merla VC, Kamran M. Two dimensional SPECT analysis overestimates LVEF in patients with regional asynchrony, compared to 3D modalities. American Society of Nuclear Cardiology 7th Annual Symposium and Scientific Session. Baltimore, Sept.
 - 11) Komukai K, Pascarel C, Brette F, Orchard CH, Mochizuki S. CaMKII modulates intracellular Ca regulation and Ica in rat ventricular myocytes during acidosis. ISHR The 19th Annual Meeting of the Japanese Section. Yamagata, Nov.
 - 12) Komukai K, Pascarel C, Brette F, Orchard CH. Homogenous distribution of K currents between the surface membrane and t-tubules in rat ventricular myocytes. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [Circ J 2002; 66: 536]
 - 13) Kusakari Y, Hirano S, Hongo K, Ishikawa T, Mochizuki S, Kurihara S. Regulation of Ca handling and tension development by adrenergic stimulation in mammalian cardiac muscles. ISHR The 19th Annual Meeting of the Japanese Section. Yamagata, Nov.
 - 14) Miyazaki S, Yamane T, Matsuo S, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. Characteristics of local electrograms at successful pulmonary vein ablation sites in patients with atrial fibrillation. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2003; 67: 636]
 - 15) Miyazaki H, Noma K, Date T, Ishikawa S, Yamane T, Abe K, Tsurusaki T, Honda Y, Mogi J, Sugimoto K, Mochizuki S. Right atrial septal pacing to prevent of drug-refractory atrial fibrillation: A method for pacing both atria simultaneously and long-term efficacy. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [Circ J 2002; 66: 166]
 - 16) Miyazaki H, Noma K, Date T, Ishikawa S, Yamane T, Abe K, Tsurusaki T, Honda Y, Mogi J, Sugimoto K, Mochizuki S. Adenosine-sensitive atrial reentrant tachycardia originating near

- tricuspid annulus: Electrophysiological characteristics, pharmacological response and effects of radiofrequency ablation. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [Circ J 2002; 66: 246]
- 17) Miyazaki H, Noma K, Date T, Matsuo S, Miyanaga S, Abe K, Yamane T, Sugimoto K, Ishikawa S, Mochizuki S. Differences between conventional and septal right atrial pacing in patients with drug-refractory atrial fibrillation. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2003; 67: 134]
- 18) Miyazaki H, Noma K, Date T, Matsuo S, Miyanaga S, Abe K, Yamane T, Sugimoto K, Ishikawa S, Mochizuki S. Efficacy of right atrial septal pacing in patients with drug-refractory atrial fibrillation. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2003; 67: 473]
- 19) Miyazaki H, Noma K, Date T, Matsuo S, Miyanaga S, Tsurusaki T, Abe K, Yamane T, Sugimoto K, Ishikawa S, Mochizuki S. The Effect of single-site atrial septal pacing to prevent drug-refractory atrial fibrillation. The 75th Scientific Sessions in the American Heart Association. Chicago, Nov. [Circulation 2002; 106: II-407]
- 20) Miyazaki H, Noma K, Date T, Yamane T, Abe K, Honda Y, Mogi J, Sugimoto K, Ishikawa S, Mochizuki S. Efficacy of single-site right atrial pacing at transseptal breakthrough site to prevent drug-refractory atrial fibrillation. North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE). San Diego, May. [Pacing Clin Electrophysiol 2002; 24: 690]
- 21) Seki S, Takeda H, Nagai M, Onodera T, Taniguchi M, Taniguchi I, Mochizuki S. Effect of taurine on intracellular Ca handling and contractility (Ca-force-frequency relationship) in perfused rat hearts. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr.
- 22) Shah AA, DePuey EG, Kamran M, Kasai T (St Luke's-Roosevelt Hosp Cent). Baseline septal perfusion disparity in patients with LBBB. The Society of Nuclear Medicine's 49th Annual Meeting. Los Angeles, June. [J Nucl Med 2002; 43: 175]
- 23) Taniguchi M, Nagai M, Onodera T, Seki S, Taniguchi I, Mochizuki S. Contribution of inducible nitric oxide synthesis to cardiac function and reperfusion arrhythmias in isolated rat heart. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [Circ J 2002; 66: 489]
- 24) Taniguchi M, Nagai M, Seki S, Taniguchi I, Mochizuki S. Effects of ovariectomy and estrogen replacement on cardiac function and nitric oxide in ischemia-reperfused hearts. 22nd European Section Meeting of ISHR. Szeged, July.
- 25) Tsurusaki T, Abe K, Miyazaki H, Honda Y, Mogi J, Yamane T, Sugimoto K, Ishikawa S, Mochizuki S. Regional angiogram of the inferior right atrial isthmus in patients with common atrial flutter. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [Circ J 2002; 66: 718]
- 26) Yamane T, Haissaguerre M. Electrogram polarity reversal as an additional indicator of breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [Circ J 2002; 66: 117]
- 27) Yamane T, Matsuo S, Miyanaga S, Miyazaki H, Abe K, Sugimoto K, Mochizuki S. Progress in mapping-guided pulmonary vein ablation: electrical disconnection of pulmonary veins during atrial fibrillation with the guide of vector-mapping. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2003; 67: 36]
- 28) Yamane T, Shah DC, Jais P, Hocini M, Deisenhofer I, Choi KJ, Macle L, Clementy J, Haissaguerre M. Electrogram polarity reversal as an additional indicator of breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE). San Diego, May. [Pacing Clin Electrophysiol 2002; 24: 660]
- 29) 阿部邦彦, 山根禎一, 宮永 哲, 鶴崎哲士, 宮崎秀和, 杉本健一, 野間健司, 望月正武. 機能的縦解離が認められた double atrial tachycardia の一例. 第19回日本心電学会学術集会. 名古屋, 9月. [心電図 2002; 22: 464]
- 30) 磯部建夫, 伊藤高史, 古賀 純, 宮崎秀和, 小俣富美雄, 佐藤 周, 有野 亨, 関 晋吾, 谷口正幸, 金江清, 望月正武. 両側反回神経麻痺にて発症した解離性大動脈瘤の一例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第185回学術集会, 東京, 9月.

- 31) 遠山潤一郎, 池脇克則, 望月正武. 冠動脈疾患患者の高脂血症管理の現状. 第37回成人病学会. 東京, 1月.
- 32) Yoshida S, Onuki K, Yagi H, Mochizuki S, Sakuma T, Nishioka M, Fukuda K. Noninvasive detection of coronary stenosis with multi-slice computed tomography. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Sapporo, Apr. [Circ J 2003; 66: 792]
- 33) 宮永 哲, 山根禎一, 松尾征一郎, 鶴崎哲士, 宮崎秀和, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. Isthmusでのブロック形成過程における冠静脈洞内電位の変化に関する検討: local および far-field 電位の相互関係について. 第19回日本心電学会学術集会. 名古屋, 9月. [心電図 2002; 22: 426]
- 34) 栗須 崇, 谷口郁夫, 橋爪良幸, 瀧川和俊, 桑田雅雄, 小野寺達之, 山崎辰男, 吉川 誠, 望月正武, 戸崎光宏, 福田国彦. マルチスライス CT にて左前下行枝近位部病変と左回旋枝起始異常を指摘できた1例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第187回学術集会. 東京, 2月.
- 35) 古賀 純, 松山明正, 望月正武, 内田晴子, 内田康美. 血管内視鏡による動脈内ステント留置部位におけるweb形成の観察. 第16回日本心臓血管内視鏡学会総会. 福岡, 10月.
- 36) Sasaki H, Shimizu M, Mochizuki S, Dhalla NS (Univ Manitoba). The effects of pravastatin on β -adrenergic receptor-G protein-adenylyl cyclase system in isoproterenol-induced cardiomyopathy. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2002; 67: 171]
- 37) 山根禎一. 肺静脈左房間の電気的交通部位の伝導幅に関する検討. 第19回日本心電学会学術集会. 名古屋, 9月. [心電図 2002; 22: 467]
- 38) 山崎辰男, 谷口郁夫, 吉川 誠, 小野寺達之, 瀧川和俊, 橋爪良幸, 島津義久, 栗須 崇, 桑田雅雄, 望月正武. アムロジピンはステント植え込み後の新生内膜増殖を抑制するか?—血管内超音波 (IVUS) を用いて—. 第50回日本心臓病学会学術集会. 名古屋, 9月.
- 39) 山田 拓, 宮村香代子, 大塚由美, 東 吉志, 鈴木智毅, 蓮田聡雄, 日下雅文, 川井三恵, 清水光行, 小山勉, 望月正武. 当院の救急患者における不整脈症例の検討. 第30回日本救急医学会総会. 札幌, 10月. [日救急医学会誌 2002; 13(9): 601]
- 40) 山田 拓, 宮村香代子, 大塚由美, 東 吉志, 鈴木智毅, 蓮田聡雄, 日下雅文, 川井三恵, 清水光行, 小山勉, 望月正武. 当院の救急患者における不整脈症例と精神疾患関連薬剤との検討. 第30回日本救急医学会総会. 札幌, 10月. [日救急医学会誌 2002; 13(9): 601]
- 41) 山田 拓, 大塚由美, 宮村香代子, 東 吉志, 鈴木智毅, 日下雅文, 蓮田聡雄, 川井三恵, 清水光行, 小山勉, 望月正武. 当院の救急受診患者における循環器科対応症例の検討. 第30回日本救急医学会総会. 札幌, 10月. [日救急医学会誌 2002; 13(9): 640]
- 42) 山田 拓, 大塚由美, 宮村香代子, 東 吉志, 鈴木智毅, 日下雅文, 蓮田聡雄, 川井三恵, 清水光行, 小山勉, 望月正武. 入院が必要な不安定狭心症, 急性心筋梗塞と, 帰宅可能な胸痛症例との比較検討. 第30回日本救急医学会総会. 札幌, 10月. [日救急医学会誌 2002; 13(9): 515]
- 43) 山田 拓. (シンポジウム)新しい医療環境の中でのクリニカルパス—DRG/PPSの導入に向けて. 第26回成医学会柏支部例会. 柏, 7月. [慈恵医大柏病医報 2003; 10(1): 11-3]
- 44) 芝田貴裕, 渡辺久之, 南井孝介, 石川哲也, 岩野圭二, 小武海公明, 八木秀憲, 望月正武. 急性心筋梗塞後左室リモデリングにおけるACE阻害薬の役割. 第16回冠疾患学会学術集会. 大阪, 12月.
- 45) 小川和男, 林 洋介, 大塚由美, 宮村香代子, 東 吉志, 鈴木智毅, 蓮田聡雄, 日下雅文, 川井三恵, 山田 拓, 清水光行, 望月正武. 馬蹄腎が原因で深部静脈血栓症から肺動脈血栓症を来した一例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第185回学術集会. 東京, 9月.
- 46) Ogawa K, Mori C, Sasaki H, Shimizu M, Takeda S, Takatsuka H, Mochizuki S. Cardio-protective effect of ischemic preconditioning is abolished in type 2 diabetes. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2002; 67: 523]
- 47) 松尾征一郎, 山根禎一, 鶴崎哲士, 宮崎秀和, 本田陽一, 阿部邦彦, 杉本健一, 望月正武. 上下肺静脈間の電気的交通が左右両側に認められた発作性心房細動の一治療例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第184回学術集会. 東京, 6月.
- 48) 石川哲也, 森 力, 阿部裕一, 荒巻和彦, 武田 博, 田中康之, 杉浦 徹, 八木秀憲, 妹尾篤史, 芝田貴裕, 吉田 哲, 望月正武. Late coronary stent thrombosisによる急性心筋梗塞の一例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第185回学術集会. 東京, 9月.
- 49) 草刈洋一郎, 平野周太, 本郷賢一, 中山博之, 大津欣也, 栗原 敏. 生理的・病態生理的状態でのCa²⁺による心筋の収縮調節機構. 第80回日本生理学会. 福岡, 3月.
- 50) Ota M, Yoshida S, Onuki K, Yagi H, Mochizuki S, Sakuma T, Nishioka M, Fukuda K. Usefulness of 16 slice-MSCT to detect the coronary stenosis. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese

- Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2003; 67: 392]
- 51) 大塚由美, 川井三恵, 宮村香代子, 東 吉志, 鈴木智毅, 蓮田聡雄, 日下雅文, 山田 拓, 清水光行, 望月正武. 大量の血清心嚢水を認めた Ehlers-Danlos 症候群の一例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第 184 回学術集会. 東京, 6 月.
 - 52) 瀧川和俊, 谷口郁夫, 吉川 誠, 山崎辰男, 小野寺達之, 橋爪良幸, 島津義久, 栗須 崇, 桑田雅雄, 望月正武. 冠動脈肺動脈瘻の 3 例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第 184 回学術集会. 東京, 6 月.
 - 53) 瀧川和俊, 谷口郁夫, 桑田雅雄, 島津義久, 栗須 崇, 橋爪良幸, 小野寺達之, 山崎辰男, 吉川 誠, 望月正武. 不安定狭心症に対し Percutaneous を使用した一例. 第 17 回多摩地区虚血性心疾患研究会. 東京, 11 月.
 - 54) 谷口郁夫. (ランチョンセミナー) ステント内再狭窄の予防はどこまで可能か?. 第 66 回日本循環器学会学術総会. 札幌, 4 月.
 - 55) 谷口郁夫. (モーニングセミナー) 糖尿病に関わる血管障害. 第 50 回日本心臓病学会学術集会. 名古屋, 9 月.
 - 56) 池脇克則, Sacks FM (Harvard Sch Public Health). アポ蛋白 B-100 含有リポ蛋白におけるアポ蛋白 C-III とアポ蛋白 E の役割-安定同位体を使ったトレーサー実験からの知見. 第 34 回日本動脈硬化学会総会. 神戸, 7 月.
 - 57) 池脇克則. (ランチョンセミナー) 冠動脈疾患と脂質代謝異常-レムナントの臨床的意義. 第 66 回日本循環器学会学術総会. 札幌, 4 月.
 - 58) 島津義久, 谷口郁夫, 瀧川和俊, 栗須 崇, 橋爪良幸, 桑田雅雄, 小野寺達之, 山崎辰男, 吉川 誠, 望月正武. 突然死の家族歴のある肺血栓塞栓症の 1 例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第 185 回学術集会. 東京, 9 月.
 - 59) 南 俊郎, 今本 論, 松山明正, 橋本浩一, 石川眞一郎, 望月正武. たこつぼ型心筋症による左室壁に血栓に合併した多発塞栓症の一例. 日本循環器学会関東甲信越地方会第 185 回学術集会. 東京, 9 月.
 - 60) 平野周太, 草刈洋一郎, 本郷賢一, 栗原 敏. マウス心室筋 α 受容体刺激による陰性変力作用の細胞内メカニズム. 第 80 回日本生理学会. 福岡, 3 月.
 - 61) 平野周太, 草刈洋一郎, 本郷賢一, 栗原 敏. マウス左室乳頭筋の細胞内 Ca^{2+} と収縮張力に対するアドレナリン刺激の効果. 第 119 回成医会総会. 東京, 10 月.
 - 62) Hasuda T, Shimizu M, Kusaka M, Azuma Y, Suzuki T, Kawai M, Yamada T, Sato S, Kanae K, Yamazaki T, Yoshikawa M, Taniguchi I, Mori C, Takeda H, Yagi H, Shibata T, Yoshida S, Mochizuki S. Antecedent thrombolytic therapy followed by planned rescue PCI for acute myocardial infarction, compared with primary PCI. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2003; 67: 128]
- #### IV. 著 書
- 1) Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Choi KJ, Garrigue S, Clementy J. Catheter ablation of atrial fibrillation: targeting the triggers. In: Zipes DP, Haissaguerre M. Catheter ablation of arrhythmias. 2nd ed. New York: Futura Publishing Company; 2002. p. 89-105.
 - 2) Hongo K, Kusakari Y, Kawai M, Konishi M, Mochizuki S, Kurihara S. Relation between intracellular Ca^{2+} concentration and contraction in tetanized myocytes of rat and mouse. In: Dhalla NS, Hryshko LV, Kardami E, Singal PK. Signal Transduction and Cardiac Hypertrophy. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2003. p. 237-41.
 - 3) 遠山潤一郎, 池脇克則. レムナントは動脈硬化の危険因子ですか?. 寺本民生. フィブレート系薬剤 Q&A. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2002. p. 96-7.
 - 4) 佐々木英樹, 望月正武. 気絶心筋 (stunned myocardium). 上松瀬勝男, 望月正武. 再灌流の臨床. 東京: 南江堂; 2002. p. 137-42.
 - 5) 佐々木英樹. 糖尿病合併の狭心症の治療. 上松瀬勝男. 虚血性心疾患診療のコツと落とし穴. 東京: 中山書店, 2003. p. 86-7.
 - 6) 芝田貴裕, 望月正武. ACE 阻害薬 (early, delayed use). 上松瀬勝男, 望月正武. 再灌流の臨床. 東京: 南江堂; 2002. p. 194-6.
 - 7) 清水光行. 慢性心不全患者のための手帳-自己管理のすすめ-. 永井良三. 循環器診療二頁の秘訣. 東京: 医学書院; 2002. p. 76-7.
 - 8) 清水光行. コレステロール低下療法. 上松瀬勝男, 望月正武. 再灌流の臨床. 東京: 南江堂, 2002. p. 198-202.
 - 9) 和泉武彦. 再灌流傷害とナトリウム利尿ペプチド. 上松瀬勝男, 望月正武. 再灌流の臨床. 東京: 南江堂; 2002. p. 167-72.

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
助教授：横田 邦信	循環器病学・糖尿病学
助教授：宇都宮一典	糖尿病学
助教授：佐々木 敬	糖尿病学・臨床遺伝学
講師：東條 克能	内分泌学
講師：蔵田 英明	糖尿病学・代謝学

研究概要

I. 疫学とEBMに関する研究

疫学的研究としては、1965～75年に診断された約1,500名の1型糖尿病の生命予後・合併症に関する追跡調査を継続するとともに、1986～90年に診断された約2,000例を新たな対象として、データ収集を開始した。中間解析（回収率50%）の結果、1965～75年診断群の標準化死亡比（SMR）は12.6であったが、1986～90年の診断群は3.5と、欧米とほぼ同じ水準まで改善している。小児肥満の実態を明らかにすべく埼玉県I町において小児の疫学調査を昭和大学と共同で開始した。地域における肥満児（標準体重の120%以上）の有病率は小学5年生で14.9%、中学1年生で9.4%であった。学内では、2型糖尿病の治療に関する臨床研究を継続的に行っている。さらに1型糖尿病と関連遺伝子の研究ならびに糖尿病における冠動脈カルシウムスコアに関する研究を開始した。

II. 糖尿病の遺伝疫学的研究

糖尿病の発症機構における遺伝因子と環境因子との相互作用を知るため、インスリン感受性を決定する遺伝子PPAR γ の遺伝的多型ごとの糖尿病への罹患傾向を、米国に生まれ育った日系米人と日本人とを比較調査した。この結果PPAR γ は血中の脂質などと相互に作用して糖尿病の罹患傾向を決めていることを明らかにした。

III. 糖尿病の遺伝子・細胞治療に関する研究

薬剤や物理的刺激に応答する遺伝子発現プロモーターHSEを応用することで、調節能を持ったインスリン分泌性が得られた。このシステムを用いた非内分泌細胞による細胞治療の可能性を検討した。

IV. 糖尿病の食事療法に関する研究

糖尿病の食事療法の目指すところはより良い血糖コントロールと同時に、進行しやすい血管合併症の抑止である。総摂取エネルギーの適正化とともに食事の内容もそれらの目的に沿ったものではなくてはならない。最近、血管合併症の抑止の観点から食後高血糖の改善、インスリン分泌を過度に促進させない事に関心が集まっている。同じエネルギーでも高糖質食よりは高一価不飽和脂肪食のほうがそれらの目的に適していることを明らかにした。また、主食の摂り方についてはglycemic indexの有用性について検討した。

V. 内分泌学に関する研究

心筋および非心筋細胞におけるウロコルチン(Ucn)関連ペプチド、ウロコルチンII(UcnII)の発現を検討した。またUcnIIの心筋細胞に対する作用を検討した。われわれの経験したPit-1異常症患者から新たに同定したPit-1遺伝子変異の機能的解析を施行した。

副腎良性腫瘍における遺伝子発現プロファイルを作製し、腺腫および過形成などの病理学的相違、腫瘍の増殖速度、サイズの違いより遺伝子発現パターンを解析し、有意な差が認められた遺伝子についてreal time RT-PCR法を用いて定量的に解析し、比較検討した。新規視床下部ペプチドであるCART peptideとその前駆体CART propeptideの下垂体における分布の比較検討をimmuno-blot法および免疫組織化学法を用いて施行した。

抗アルドステロン作用を併せ持つ新規ループ利尿薬トラセミドの効果を実験的心不全モデルであるDahl食塩感受性ラットを用い、フロセミドと比較検討した。

VI. 糖尿病性血管合併症研究

糖尿病性血管障害の研究は、分子血管生物学的検討として培養血管平滑筋細胞、メサンギウム細胞を対象とし、糖尿病状態におけるシグナル伝達系の変化を中心に展開している。特に、低分子量G蛋白Rhoが動脈硬化症ならびに糖尿病性腎症の発症機転に関与することを明らかにした。PKCの意義につき、米国Joslin Diabetes Centerとの共同研究を進めている。また神経障害の成因につき、米国Wayne State大学と共同研究を進めている。高脂血症に関する研究は、糖尿病におけるリポ蛋白の質的变化についての臨床研究を中心に、HDL受容体ならびに酸化変性LDLの細胞生物学的意義につき国内外と

の共同研究を継続中である。臨床栄養学的研究は、糖尿病の食事療法、特に腎症に対する低蛋白食の臨床的有用性の検討を中心課題としている。低蛋白食の臨床的有用性、蛋白摂取量の評価法につき、教室独自の研究を確立している。

「点検・評価」

I. 臨床疫学

小児1型糖尿病の生命予後に関する最新の成績が得られた。および下肢切断の国内成績がまとまった。

II. 糖尿病の遺伝疫学的研究

遺伝疫学的研究の結果は糖尿病学分野の英文誌に掲載することが出来た。本学にて企画・提案した国際共同研究が成功したことは意義が大きい。

III. 糖尿病の遺伝子・細胞治療に関する研究

遺伝子・細胞治療に関する研究では、さらにナノテクノロジー分野の知見を取り入れて進める必要があると考えられるため、東工大・生命理工学部と共同研究を進める計画である。

IV. 糖尿病の食事療法に関する研究

糖尿病の食事療法に関しては古い病態理論と経験に基づいて行われ、総摂取エネルギーの適正化に主眼がおかれて行われているに過ぎなかった。食後高血糖の是正、インスリン分泌への負担軽減に向けた食事内容の検討は血糖コントロールのみならず血管合併症抑止の観点からも極めて重要であると思われる。

V. 内分泌学に関する研究

UcnIIは心筋細胞において蛋白合成を促進し、心筋・非心筋細胞の双方においてUcnII mRNAの発現を認めた。以上の結果より、UcnIIはUcnと同様、心臓において産生され、心臓において機能するペプチドと考えられる。

われわれの同定した*PIT-1*遺伝子のS179R変異によりGH-1・PRL・*PIT-1*遺伝子における転写活性化能は著明に低下し、さらに標的DNAの結合能についても著明な低下をみた。以上より、S179R変異は機能喪失性の劣性変異であることが確認された。

副腎良性腫瘍においては、同一疾患では同様な傾向の遺伝子の発現パターンを認め、特に数種類の細胞増殖遺伝子、アポトーシス関連遺伝子が原因遺伝子である可能性が出てきた。

CART peptideは主に下垂体前葉ではgonadotroph cellにpropeptideの形で共存し、細胞内でbioactive peptideとなった後、細胞外へ分泌されることが示唆された。

抗アルドステロン作用を併せ持つループ利尿薬トラスמידはフロセミドと比べて心筋の繊維化の進行を抑制し、心保護的に働いている可能性が示唆された。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yamamoto J, Kageyama S, Nemoto M, Sasaki T, Sakurai T, Ishibashi K, Mimura A, Yokota K, Tajima N. PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphism and Insulin Resistance in Japanese Hypertensive Patients. *Hypertens Res* 2002; 25: 25-9.
- 2) Nemoto M, Sasaki T, Deeb SS, Fujimoto WY, Tajima N. Differential effect of PPAR γ 2 variants in the development of type 2 diabetes between native Japanese and Japanese Americans. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57: 131-7.
- 3) Yokota T, Ma RC, Park JY, Isshiki K, Sotiropoulos KB, Rauniyar RK, Bornfeldt KE, King GL. Role of Protein Kinase C on the Expression of Platelet-Derived Growth Factor and Endothelin-1 in the Retina of Diabetic Rats and Cultured Retinal Capillary Pericytes. *Diabetes* 2003; 52: 838-45.
- 4) Fujimoto K, Shibasaki T, Yokoi N, Kashima Y, Matsumoto M, Sasaki T, Tajima N, Iwanaga T, Seino S. Piccolo, a Ca²⁺ Sensor in Pancreatic β -Cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 50497-502.
- 5) Saito T, Tojo K, Yamamoto H, Hosoya T, Tajima N. Isolated Adrenocorticotropin Deficiency Presenting with Impaired Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Suppressed Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Intern Med* 2002; 41: 561-5.
- 6) Kamiyama M, Utsunomiya K, Taniguchi K, Yokota T, Kurata H, Tajima N, Kondo K. Contribution of Rho A and Rho Kinase to Platelet-Derived Growth Factor-BB-Induced Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10: 117-23.
- 7) The DECODA Study Group on behalf of the International Diabetes Epidemiology Group. Is the Current Definition for Diabetes Relevant to Mortality Risk From All Causes and Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases?. *Diabetes Care* 2003; 26: 688-96.
- 8) Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Carstensen B, Tajima N, Iwamoto Y, Borch-Johnsen K, The DECODA Study Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of (on*

- behalf of the International Diabetes Epidemiology Group). The fasting plasma glucose cut-point predicting a diabetic 2-h OGTT glucose level depends on the phenotype. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 35-43.
- 9) Katayama S, Kikkawa R, Isogai S, Sasaki N, Matsuura N, Tajima N, Urakami T, Uchigata Y, Ohashi Y. Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled study (JAPAN-IDDM). *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 113-21.
- 10) The DECODA Study Group on behalf of the International Diabetes Epidemiology Group. Cardiovascular risk profile assessment in glucose-intolerant Asian individuals-an evaluation of the World Health Organization two-step strategy: the DECODA Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia). *Diabet Med* 2002; 19: 549-57.
- 11) Toko H, Oka T, Zou Y, Sakamoto M, Mizukami M, Sano M, Yamamoto R, Sugaya T, Komuro I. Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Hypertens Res* 2002; 25: 597-603.
- 12) Toko H, Zhu W, Takimoto E, Shiojima I, Hiroi Y, Zou Y, Oka T, Akazawa H, Mizukami M, Sakamoto M, Terasaki F, Kitauro Y, Takano H, Nagai T, Nagai R, Komuro I. CsX/Nkx2-5 is required for homeostasis and survival of cardiac myocytes in the adult heart. *J Biol Chem* 2002; 277: 24735-43.
- 13) Ikeda K, Tojo K, Oki Y, Nakao K. Urocortin has cell-proliferative effects on cardiac non-myocytes. *Life Sci* 2002; 71: 1929-38.
- 14) 森 豊, 上野博嗣, 田嶋尚子. 2型糖尿病の高齢女性における大腿骨頸部骨折の臨床的特徴. *糖尿病* 2002; 45: 613-6.
- 15) 佐野浩斎, 宇都宮一典, 蔵田英明, 松島雅人, 縣 俊彦. 糖尿病早期腎症に対するプロブコールの有用性の検討. *Ther Res* 2002; 23: 1487-95.
- 16) 坂本昌也, 東 治広, 鄒 雲増, 赤澤 宏, 佐野雅則, 原田睦男, 高野博之, 永井敏雄, 小室一成. 生理的心肥大と病的肥大における Heat Shock protein の発現の相違. *血管* 2003; 10: 54-8.
- 17) 池田恵一, 東條克能, 田嶋尚子, 沖 隆, 原田昌樹, 中尾一和, 細谷龍男. Urocortin の非心筋細胞に対する作用およびその情報伝達経路について. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2003; 13: 41-7.

II. 総 説

- 1) Tajima N. Type 2 diabetes in children and adolescents in Japan. *International Diabetes Monitor* 2002; 14: 1-8.
- 2) 田嶋尚子. Finnish DPS, DPP and The Stop NIDDM Trial. *Diabetes J* 2002; 30: 27-30.
- 3) 阪本要一. Q&A 体脂肪について面白く説明するには? 肥満と糖尿 2002; 1: 115-7.
- 4) 横山淳一, 田嶋尚子. 海外旅行者へのアドバイス-糖尿病患者. *臨と研* 2002; 79: 569-72.
- 5) 森 豊. 糖尿病の病因・発症機序, インスリン抵抗性発現にかかわる因子, 骨格筋 UCP-3. *日臨* 2002; 60: 601-8.
- 6) 森 豊. 糖尿病動物モデルとその臨床的意義, 糖尿病合併症動物モデル: 腎症を中心に. *糖尿病学の進歩* 2002; 36: 312-7.
- 7) 根本昌実, 田嶋尚子. クリティカルパスによる糖尿診療 クリティカルパスによる糖尿病診療とは. *Diabetes Fronti* 2002; 13: 463-7.
- 8) 加藤秀一, 田嶋尚子. DPS 研究 (フィンランド) について. 肥満と糖尿 2002; 1(2): 40-1.
- 9) 西村理明. 小児糖尿病の疫学. *小児内科* 2002; 34: 1572-9.
- 10) 佐野浩斎, 西村理明, 田嶋尚子. 小児糖尿病の疫学 Epidemiology of diabetes mellitus in children. *日臨* 2002; 60: 693-700.

III. 学会発表

- 1) Sano H, Nishioka M, Sakuma T, Utsunomiya K, Agata T, Shimizu H, Fukuda K, Tajima N. The association between coronary artery calcification, C-reactive protein and lipid profiles in patients with diabetes mellitus. The 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Budapest, Sept.
- 2) Nishimura R, Sano H, Tajima N. Gender is not a Risk Factor for the Incidence of Diabetic Complications among Childhood Type 1 Diabetes in Japan? 3rd World Congress Prevention of Diabetes and its Complications. Hong Kong, Sept.
- 3) Nishimura R, Asao K, Bosnyak Z, LaPorte RE, Tajima N, Orchard TJ. DERI mortality study group, Incidence of Photocoagulation Therapy in Type 1 Diabetes diagnosed between 1965-79 in Allegheny County, Pennsylvania and Japan. 62nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, July.
- 4) Bosnyak Z, Nishimura R, Orchard TJ. Excess Mortality in African Americans (AA) with Type 1

Diabetes (T1D) Largely due to Acute Complications: A population based Perspective in the Pittsburgh Metropolitan Area. 62nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, July.

- 5) Kamiyama M, Utsunomiya K, Taniguchi K, Terashima M, Kurata H, Tajima N. Different prenylation of small G protein contributes to oxidized LDL-induced proliferation of vascular smooth muscle cells from PDGF-induced proliferation. 62nd Scientific Sessions of American Diabetes Association. Philadelphia, July.
- 6) Kuriyama G, Takekoshi S, Tojo K, Nakai Y, Tajima N, Osamura RY. Co-localization of CART peptide and gonadotropic hormone in the rat anterior lobe of pituitary gland. 6th Joint meeting of the Japan Society of Histochemistry and Cytochemistry and the Histochemical Society. Seattle, July.
- 7) Ikeda K, Tojo K, Oki Y, Harada M, Nakao K, Tajima N, Hosoya T. The effects of urocortin on cardiac non-myocytes. 84th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 8) Shattuck TM, Kim TS, Costa J, Yandell D, Imanishi Y, Palanisamy N, Gaz RD, Shoback D, Clark O, Monchik J, Wierman M, Hollenberg A, Tojo K, Chaganti RSK, Arnold A. Investigation of Rb and BRCA2 as candidate tumor suppressor genes in parathyroid carcinoma. 84th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, June.
- 9) Mori Y. Early effects of nateglinide on portal plasma glucose and insulin secretion. 62th Annual meeting of American Diabetes Association. San Francisco, June.

IV. 著 書

- 1) 阪本要一. 糖尿病患者の予後は初診医の責任. 春日雅人, 羽倉稜子, 糖尿病療養指導二頁の秘訣: 私はこう指導する. 東京: 金原出版; 2002. p. 34-5.
- 2) 阪本要一, 坂本敬子. 糖尿病患者が病気になったときの治療の進め方と注意点. 片山茂裕, 河盛隆造. 生活習慣病シリーズ: 糖尿病治療ガイド. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 108-10.
- 3) 阪本要一. まさかのときの糖尿病ケア: シックデイ. 日本糖尿病学会 編. 第 36 回糖尿病学の進歩, 糖尿病療養指導 2002. 東京: 診断と治療社; 2002. p. 75-8.
- 4) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症における蛋白制限食の有

用性. 富野康日己, 秋葉 隆 編. EBM 腎臓病の治療. 東京: 中外医学社; 2003. p. 241-8.

- 5) 西村理明, 田嶋尚子. 疫学. 金澤康徳, 武谷雄二, 関原久彦, 山田信博 編. Annual Review 内分泌・代謝 2002. 東京: 中外医学社; 2002. p. 123-7.

V. その他

- 1) 坂本敬子, 阪本要一, 丸山道彦, 鶴岡 明, 内潟安子(女子医大), 田嶋尚子. インスリン自己免疫症候群と類似したインスリン抗体が血糖不安定の原因と考えられた 1 型糖尿病の 1 例-Scatchard 解析における抗体の質的検討-. 糖尿病 2002; 45: 471-6.
- 2) 赤司俊彦, 東條克能, 神尾正己, 田嶋尚子, 浅羽宏一¹⁾, 橋本浩三²⁾(¹⁾高知医大). 血中 ACTH 値とコルチゾール値の解離をみとめ, クッシング徴候を示さない ACTH 産生性下垂体 macroadenoma の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 2002; 12: 45-52.
- 3) 寺島正浩, 加藤秀一, 赤司俊彦, 蔵田英明, 佐々木敬, 東條克能, 宇都宮一典, 田嶋尚子. 糖尿病性ケトアシドーシスにバセドウ病を伴って発症した 1 型糖尿病の 1 例. 糖尿病 2002; 45: 593-8.
- 4) 井坂 剛, 東條克能, 赤司俊彦, 田嶋尚子. 成人発症ビタミン D 依存症 II 型が疑われる 1 例. ホルモンと臨 2002; 50: 101-6.
- 5) 吉原理恵. ビオグリタゾンによりインスリン抵抗性及びインスリン分泌パターンが改善した 2 型糖尿病の 1 例. 糖尿病 2002; 45: 335-7.

血液・腫瘍内科

教授：小林 正之	血液病学・造血環境
助教授：溝呂木ふみ	血液病学・化学療法
助教授：薄井 紀子	血液病学・化学療法
講師：片山 俊夫	血液病学・幹細胞移植
講師：岩瀬さつき	血液病学・分子腫瘍学
講師：島田 貴	血液病学・造血環境
講師：浅井 治	血液病学・幹細胞移植
講師：増岡 秀一	血液病学・化学療法
講師：土橋 史明	血液病学・化学療法

研究概要

I. 造血器悪性腫瘍に対する臨床研究

1. 未治療急性白血病，慢性骨髄性白血病についてはJapan Adult Leukemia Study Group (JALSG) の，悪性リンパ腫ではJapan Clinical Oncology Group (JCOG) の多施設共同研究プロトコルに参加している。

また JALSG に参加以前の，独自の治療研究「未治療成人急性骨髄性白血病に対する Double-7 療法」の治療成績を解析し Internal Journal of Hematology に論文投稿した。

多施設共同研究対象外の造血器悪性腫瘍については独自のプロトコルを立案し，倫理委員会の承認を得て臨床研究を行うと共に，新抗癌剤の第 I 相，第 II 相試験などの phase study を急性骨髄性白血病，慢性骨髄性白血病，多発性骨髄腫を対象に実施している。

造血幹細胞移植では各種造血器悪性腫瘍を対象に自家および同種幹細胞移植ならびに骨髄非破壊的造血幹細胞移植（ミニ移植）の有用性を検討している。（西新橋グループ）

2. 急性骨髄性白血病，急性リンパ性白血病の治療については JALSG に，悪性リンパ腫は JCOG の低悪性度 B リンパ腫の多施設共同研究に参加している。（青戸グループ）

3. 急性骨髄性白血病は JALSG に，悪性リンパ腫は JCOG の多施設共同研究に参加している。特に JCOG リンパ腫グループの班員施設として，未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する CD20 抗体 rituximab + [standard CHOP] vs [bi-weekly CHOP] のランダム化比較第 II/III 層試験 (JCOG0203) の立案に参画した。（狛江グループ）

4. Rituximab が低悪性度 B 細胞リンパ腫に対し保険適応となったが， rituximab を使用した 22

名の治療成績では初回治療あるいは化学療法併用例で有効以上の治療効果が得られた。しかし初回投与時には有害反応が grade I を含めると必発するので注意が必要である。また rituximab 単独投与後，慢性関節リウマチの症状緩和，気管支喘息の治療が経験され，自己免疫疾患に対する効果も期待できることを報告した。（狛江グループ）

5. C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性リンパ腫患者の短期的予後は陰性群と有意差はないが，長期予後では肝病変の有無が重要な因子となるので，HCV 抗体陽性者では肝病変の進行を阻止する治療法の選択が重要であることを報告した。（狛江グループ）

6. 急性骨髄性白血病の治療については，JALSG の多施設共同研究に参加している。多施設共同研究対象外の急性前骨髄球性白血病 (AML-M3)，骨髄異形成症候群由来急性白血病 (MDS overt AML) については G-CSF プライミング療法を行っている。AML-M3 に対してはレチノイン酸投与により寛解の得られた症例を対象に，PML-RAR α キメラ遺伝子を RT-PCR 法により残存白血病細胞をモニターしながら G-CSF プライミング地固め化学療法を施行，早期死亡 5 例を除いた 22 例の無病生存率は 84.7% (観察期間 10 年) と優れた治療成績が得られている。MDS overt AML は 65 歳以上の高齢者を対象に，実施した 28 例のうち 14 例 (50%) に完全寛解を得，平均生存期間は非寛解群 4.6 カ月に対し，寛解群では 22.6 カ月の成績を得ている。また化学療法に伴う致命的な重症感染症は 2 例 (7%) のみであった。（柏グループ）

7. 柏病院では半数以上が高齢者造血器悪性腫瘍患者であり，通常の造血幹細胞移植が適応とならないことから，高齢者を対象としたミニ移植が実施されている。主たる対象は MDS overt AML および多発性骨髄腫であるが，多発性骨髄腫に対しては VAD 療法施行の後，自己末梢血幹細胞移植を実施，さらに同種ミニ移植を行う治療戦略・Auto-mini 移植の臨床研究を行っている。第 1 例目は現在 10 カ月を経過し，重篤な合併症もなく完全寛解を維持している。（柏グループ）

8. Thalidomide は血管新生抑制，TNF 抑制作用により抗腫瘍薬として多発性骨髄腫の治療に有効であることが注目されている。現在までに治療抵抗性の多発性骨髄腫 10 例に少量 (100-200 mg) の thalidomide 療法を行い，30% に有効例を，無効例では thalidomide と dexamethazone の併用により，50% の症例で増悪抑制効果が認められた。（柏グ

ループ)

II. 基礎研究

1. 樹立がん細胞株を用いた基礎的研究

DNA 研およびがん研との共同研究により、樹立がん細胞株を用いて 1) 白血病細胞の発症機転に関わる遺伝子発現と治療成績との関連、2) 多剤耐性機構の研究、3) 発癌・癌抑制についての分子生物学的研究、4) サイトカインのシグナル伝達機構に関する研究、さらに 5) 移植片対宿主病と移植片対白血病効果の発現機序とその関連性について現在検討中である。(西新橋グループ)

2. 慢性リンパ性白血病 (CLL) の somatic hypermutation (SH) の有無は予後予測因子となり得るか否かに関する後ろ向き研究

B 細胞は骨髄で生まれ、末梢リンパ組織の胚中心で SH などを受け、抗体産生などの多様性を獲得する。B 細胞の腫瘍化は各成長段階で起こり、SH の確認により胚中心前での発症か後であるかを確定することができる。CLL は胚中心前の発症か否かによって予後が異なるとの報告があるが、Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) の自験例を対象に HS の有無を検討した。WM は様々な B 細胞腫瘍で見られる病態の総称であるが、対象症例は splenic marginal zone lymphoma で、腫瘍細胞は SH を受けておらず、胚中心前であっても WM を来すことがあることを明らかにし報告した。(青戸グループ)

3. 抗がん剤の作用機序に関する研究

白血病細胞から細胞株を樹立し、抗がん剤によるアポトシスを検討している。難治性白血病治療の治療成績向上に向け、histone deacetylase inhibitor の細胞障害機構の解明を行っている。(青戸グループ)

4. 抗がん剤エトポシド (ETP) の細胞呼吸に及ぼす影響に関する検討

ETP が誘導する殺細胞効果やアポトシスには白血病細胞株により差が認められる。ETP の白血病細胞に対する効果を細胞呼吸の面から検討し報告した。(狛江グループ)

5. 同種造血幹細胞移植における移植関連 thrombotic microangiopathy (TMA) の発症機序に関する研究

移植関連 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が、その発症機序は明らかとなっていない。病態の解明のため TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-1RA などの各種サイトカインを測定した結果、IL-6、IL-1RA の高値

例で有意に予後が不良であることから、病態の根底にサイトカインバランスの破綻が存在することが示唆された。(柏グループ)

「点検・評価」

血液・腫瘍内科の主たる研究テーマは 4 附属病院で 150 床以上を常に占有している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の標準的治療法を確立し、寛解・無病生存率の成績を向上させることである。このためには集学的研究が必須であり、急性骨髄性白血病については西新橋グループを中心に 4 グループが JALSG に参加、また悪性リンパ腫については 3 グループが JCOG に参画して多施設共同研究を実施している。

再発難治性症例あるいは高齢者造血器悪性腫瘍例については独自の治療プロトコルが必要であり、西新橋グループの多発性骨髄腫に対する試み、狛江グループの低悪性度 B リンパ腫に対する試み、柏グループの G-CSF プライミング療法の試みなどが実施されており、良好な成績が報告されている。今後は 4 機関共通のプロトコルとして実施し、症例の蓄積を図ることが必要であろう。

また造血器疾患の治療成績向上を目指して、西新橋・柏グループでは造血幹細胞移植を積極的に行っており、その臨床成績も本邦で特筆すべき域に達している。移植に関する臨床研究では骨髄非破壊的前処置による移植が新橋・柏グループで試みられており、高齢者造血器悪性腫瘍の予後改善が期待される。

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

基礎研究では癌細胞株、白血病細胞株、腫瘍細胞等を用いた分子生物学的研究が各施設において行われている。特に青戸グループで行われた抗がん剤によるアポトシス誘導に関する研究、リンパ性悪性腫瘍の SH の有無に関する研究は疾患の発症機転と予後との関連を解明するものであり、白血病遺伝子治療の基礎研究として今後の進展が期待される。

当内科は慈恵附属 4 病院の血液研究グループが大合同併し発足してからまだ日が浅い。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、刺激あつて融和し、さらに 150 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) Sugiyama K, Omachi K¹⁾, Fujiwara K¹⁾, Saotome T¹⁾, Mizunuma N¹⁾, Takahashi ¹⁾, Ito Y¹⁾, Aiba K, Horikoshi N¹⁾ (¹Cancer Inst Hosp). Irinoteca hydrochloride for the treatment of recurrent and refractory non-Hodgkin's lymphoma: a single institution experience. *Cancer* 2002; 94(3): 594-600.
- 2) Saito T, Kanda Y¹⁾, Kami M¹⁾, Kato K¹⁾, Shoji N¹⁾, Kanai S¹⁾, Ohnishi T¹⁾, Kawano Y¹⁾, Nakai K¹⁾, Ogasawara T¹⁾, Matsubara H¹⁾, Makimoto A¹⁾, Tanosaki R¹⁾, Tobinai K¹⁾, Wakasugi H¹⁾, Takaue Y¹⁾, Mineishi S¹⁾ (¹Natl Cancer Cent Hosp). Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan and anti-thymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8(4): 1014-20.
- 3) Saito T, Matsuno Y¹⁾, Tanosaki R¹⁾, Watanabe T¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Tobinai K¹⁾ (¹Natl Cancer Cent Hosp). Gamma delta T-cell neoplasms: a clinicopathological study of 11 Cases. *Ann Oncol* 2002; 13(11): 1792-8.
- 4) Takeuchi J¹⁾, Kyo T¹⁾, Naito K¹⁾, Sao H¹⁾, Takahashi M¹⁾, Miyawaki S¹⁾, Kuriyama K¹⁾, Ohtake S¹⁾, Yagasaki F¹⁾, Murakami H¹⁾, Asou N¹⁾, Ino T¹⁾, Okamoto T¹⁾, Usui N, Nishimura M¹⁾, Shinagawa K¹⁾, Fukushima T¹⁾, Taguchi H¹⁾, Morii T¹⁾, Mizuta S¹⁾, Akiyama H¹⁾, Nakamura Y¹⁾, Ohshima T¹⁾, Ohno R¹⁾ (¹JALSG-ALL93 Study Group). Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002; 16(7): 1259-66.
- 5) Ghosh P¹⁾, Buchholz MA¹⁾, Yano S, Taub D¹⁾, Longo DL¹⁾ (¹NIH). Effect of rapamycin on the cyclosporine A-resistant CD28-mediated costimulatory pathway. *Blood* 2002; 99(12): 4517-24.
- 6) Kanda Y¹⁾, Mineishi S¹⁾, Saito T, Saito A¹⁾, Ohnishi M¹⁾, Niiya H¹⁾, Chizuka A¹⁾, Nakai K¹⁾, Takeuchi T¹⁾, Matsubara H¹⁾, Makimoto A¹⁾, Tanosaki R¹⁾, Kunitoh H¹⁾, Tobinai K¹⁾, Takaue Y¹⁾ (¹Natl Cancer Cent Hosp). Response-oriented preemptive therapy against cytomegalovirus disease with low-dose ganciclovir: a prospective evaluation. *Transplantation* 2002; 73(4): 568-72.
- 7) Kanda Y¹⁾, Tanosaki R¹⁾, Nakai K¹⁾, Saito T, Ohnishi M¹⁾, Niiya H¹⁾, Chizuka A¹⁾, Yakushijin K¹⁾, Urahama N¹⁾, Ueda K¹⁾, Iijima K¹⁾, Ando T¹⁾, Matsubara H¹⁾, Kami M¹⁾, Makimoto A¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Tobinai K¹⁾, Mineishi S¹⁾, Takaue Y¹⁾ (¹Natl Cancer Cent Hosp). Impact of stem cell source and conditioning regimen on erythrocyte recovery kinetics after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from an ABO-incompatible donor. *Br J Haematol* 2002; 118: 128-31.
- 8) Ohnishi M¹⁾, Kanda Y¹⁾, Takeuchi T¹⁾, Won Kim S¹⁾, Hori A¹⁾, Niiya H¹⁾, Chizuka A¹⁾, Nakai K¹⁾, Saito T, Makimoto A¹⁾, Tanosaki R¹⁾, Watanabe T¹⁾, Kobayashi Y¹⁾, Tobinai K¹⁾, Takaue Y¹⁾, Mineishi S¹⁾ (¹Natl Cancer Cent Hosp). Limited efficacy of lamivudine against hepatitis B virus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73(5): 812-5.
- 9) Horiguchi-Yamada J, Fukumi S, Saito S, Nakayama R, Iwase S, Yamada H. DNA topoisomerase II inhibitor, etoposide, induces p21Cip1/WAF1 through downregulation of c-Myc in K562 cells. *Anticancer Res* 2002; 22(6C): 3827-32.
- 10) Furukawa Y¹⁾, Nishimura N¹⁾, Furukawa Y¹⁾, Satoh M¹⁾, Endo H¹⁾, Iwase S, Yamada H¹⁾, Matsuda M¹⁾, Kano Y¹⁾, Nakamura M¹⁾ (¹Jichi Med Sch). Apaf-1 is a mediator of E2F-1-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2002; 277(42): 39760-8.
- 11) Itoh K¹⁾, Ohtsu T¹⁾, Fukuda H¹⁾, Sasaki Y¹⁾, Ogura M¹⁾, Morishima Y¹⁾, Chou T¹⁾, Aikawa K¹⁾, Uike N¹⁾, Mizorogi F, Ohno T¹⁾, Ikeda S¹⁾, Sai T¹⁾, Taniwaki M¹⁾, Kawano F¹⁾, Niimi M¹⁾, Hotta T¹⁾, Shimoyama M¹⁾, Tobinai K¹⁾ (¹Members of the Lymphoma Study Group of the Jpn Clin Oncol Group). Randomized phase II study of biweekly CHOP and dose-escalated CHOP with prophylactic use of lenograstim (glycosylated G-CSF) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9505. *Ann Oncol* 2002; 13(9): 1347-55.
- 12) Kawano T, Iwase S, Nakayama R, Yamada J, Kobayashi M, Yamada H. Lack of BCL10 mRNA mutation in lymphoid malignancies. *Anticancer Res* 2002; 22: 305-9.
- 13) Kaito K, Otsubo H, Ogasawara Y, Kimura H, Kurihara E, Koike M, Aiso M, Kobayashi M. Serum soluble interleukin-2 receptor in eosino-

- philia. *Acta Haematol* 2003; 109: 23-8.
- 14) Usui N, Dobashi N, Asai O, Yano S, Yahagi Y, Saito T, Yamaguchi Y, Kasama K, Okawa Y, Sekiguchi N, Takei Y, Sugiyama K, Ogasawara Y, Ohtsubo H, Kaito K, Kobayashi M. Intensified daunorubicin in induction therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in post-remission therapy (Double-7 Protocol) for adult acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2002; 76(5): 436-45.
 - 15) Sekikawa T, Takahara S, Kawano T, Nakada S, Ito K, Iwase S, Yamada H, Kobayashi M, Horiguchi-Yamada J. No VH somatic hypermutation was detected in B cells of a patient with macroglobulinemia due to splenic marginal zone lymphoma. *Int J Hematol* 2002; 76(5): 453-9.
 - 16) 武井 豊, 薄井紀子. 高齢者急性骨髄性白血病の治療とその問題点一験 52 例の検討一. *慈恵医大誌* 2002; 117(3): 183-91.
 - 17) 大坪寛子, 長谷川智子, 浅井 治, 星 順隆. 貯血式自己血輸血における Hb 増加量に与える影響についての検討. *自己血学会誌* 2002; 15(1): 71-6.

II. 総 説

- 1) 薄井紀子. 悪性リンパ腫の標準治療. *カレントテラピー* 2002; 20: 175-9.
- 2) 薄井紀子. 造血器腫瘍の分子標的療法 pin point attack—腫瘍細胞の増殖に必須な分子をターゲット—STI571. *Mebio* 2002; 19(3): 80-9.
- 3) 薄井紀子. 血液内科医への紹介のポイント—何をどこまで調べるか—. *Med Pract* 2002; 19(8): 1299-303.
- 4) 薄井紀子. イマチニブ. *Pharma Med* 2002; 20(8): 45-55.
- 5) 薄井紀子. 診断・治療法の進歩. *チロシンキナーゼ阻害療法 (STI571)*. *臨床医* 2002; 28(10): 2132-5.
- 6) 相羽恵介. Tumor Dormancy Therapy をめぐって 外来治療における経口投与と抗腫瘍剤の意義 Tumor Dormancy Therapy をめぐって. *Biother* 2002; 16(4): 378-84.
- 7) 荒川泰弘, 相羽恵介. 特集 成人病・生活習慣病診察の常識・非常識 II. 抗腫瘍薬の体腔内投与 (胸腔・腹腔・髄液内) は禁忌?. *成人病と生活習慣病* 2002; 32(8): 1056-7.
- 8) 薄井紀子. 未治療慢性期慢性骨髄性白血病に対する Imatinib Mesylate vs インターフェロン+Ara-C のランダム化第 II 相比較試験. *血液腫* 2003; 46(1): 1-9.
- 9) 溝呂木ふみ, 平本 淳. ウィルス性肝炎合併患者に化学療法は禁忌?. *成人病と生活習慣病* 2002; 32: 1058-60.
- 10) 小林正之. 骨髄線維症の発症機序—造血細胞由来の線維化関連サイトカインの役割—. *医のあゆみ* 2002; 201(12): 901-3.

III. 学会発表

- 1) Saito T, Asai O, Sugiyama K, Sekiguchi N, Nagasaki E, Ohtsubo H, Dobashi N, Kaito K, Usui N, Kobayashi M. Elevated serum level of human metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) in granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-induced peripheral blood stem cell mobilization. 27th ISBT. Vancouver, Sept.
- 2) Fukumi S, Horiguchi-Yamada J, Saito S, Yamada H. DNA topoisomerase II inhibitor, etoposide, induces p21WAF1/CIP1 through down-regulation of c-Myc in K562 cells. 6th International Symposium on Predictive Oncology & Intervention Strategies. Paris, Feb.
- 3) Mizorogi F, Hiramoto J, Nozato A, Fukumi S, Shimada T, Kobayashi M. Characterization of B-cell lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. 6th International Symposium on Predictive Oncology & Intervention Strategies. Paris, Feb.
- 4) Mizorogi F, Hiramoto J, Nozato A, Fukumi S, Kinuyo K, Shimada T, Kobayashi M. Outcomes of hepatitis C virus (HCV)-infected patients with B-cell lymphoma. 7th World Congress on Advances in Oncology. Crete, Oct.
- 5) Asai O, Yano S, Sugiyama K, Saito T, Okawa Y, Sekiguchi N, Dobashi N, Hoshi Y, Usui N, Kobayashi M. Adding busulfan with cyclophosphamide-total body irradiation as preparative regimen for allogeneic transplantation reduced relapse rate in advanced myeloid leukemia. 44th Annual meeting of American society of Hematology. Philadelphia, Dec.
- 6) 海渡 健, 浅井 治, 薄井紀子, 小林正之. 無菌病棟と一般病棟における臨床分離菌種の比較検討. 第 44 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月.
- 7) 杉山勝紀, 薄井紀子, 岸 竜也, 宇野真二, 矢萩裕一, 武井 豊, 小笠原洋治, 高原 忍, 大川 豊, 小林正之. 高用量 STI571 が奏効した急性期慢性骨髄性白血病 (CML (BC)) の一例. 第 44 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月.
- 8) 薄井紀子, 浅井 治, 海渡 健, 土橋史明, 矢野真吾, 杉山勝紀, 大澤 浩, 齋藤 健, 関口直宏, 相羽恵

- 介, 小林 直. Ph 陽性慢性骨髄性白血病に対する Imatinib Mesylate (STI571) の治療—当科 23 症例の検討—. 第 64 回日本血液学会総会. 横浜, 9 月.
- 9) 浅井 治, 薄井紀子, 矢野真吾, 杉山勝紀, 齋藤 健, 関口直宏, 海渡 健, 星 順隆, 小林正之. メシル酸イマチニブで変わる CML の造血幹細胞移植. 第 64 回日本血液学会総会. 横浜, 9 月.
- 10) 矢野真吾, 土橋史明, 矢萩裕一, 浅井 治, 薄井紀子, 小林正之. ヒト Th 細胞における Interferon gamma 遺伝子のメチル化と転写因子. 第 64 回日本血液学会総会. 横浜, 9 月.
- 11) 島田 貴, 笠間絹代, 福味禎子, 溝呂木ふみ, 小林正之. 白血病株の細胞呼吸に対するエトポシドの影響. 第 64 回日本血液学会総会. 横浜, 9 月.
- 12) 笠間絹代, 溝呂木ふみ, 福味禎子, 野里明代, 島田 貴, 小林正之. C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性リンパ腫患者の予後. 第 64 回日本血液学会総会. 横浜, 9 月.
- 13) 福味禎子, 笠間絹代, 野里明代, 島田 貴, 溝呂木ふみ, 小林正之. (ワークショップ) 低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する rituximab の効果. 第 44 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月.
- 14) 萩野剛史, 西脇嘉一, 佐野公司, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之. Imatinib mesylate により重篤な骨髄抑制をきたした慢性骨髄性白血病慢性期の症例. 第 44 回臨床血液学会. 横浜, 9 月.
- 15) 増岡秀一, 佐野公司, 萩野剛史, 西脇嘉一, 片山俊夫, 小林正之. 経尿道的前立腺切除後, 肝臓外造血による肝不全, 肝性脳症を併発した慢性骨髄増殖性疾患例. 第 44 回臨床血液学会. 横浜, 9 月.
- 16) 佐野公司, 西脇嘉一, 増岡秀一, 萩野剛史, 片山俊夫, 小林正之. 周期性血小板減少症の 3 例. 第 44 回臨床血液学会. 横浜, 9 月.
- 17) 片山俊夫, 増岡秀一, 西脇嘉一, 佐野公司, 萩野剛史, 小林正之. 肺炎球菌に汚染した血小板濃厚液の輸血後, 横紋筋融解症を併発し死亡した症例. 第 44 回臨床血液学会. 横浜, 9 月.
- 18) 西脇嘉一, 佐野公司, 萩野剛史, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之. HLA 不一致血縁者間同種造血幹細胞移植 7 例の経験. 第 44 回臨床血液学会. 横浜, 9 月.
- 19) 佐野公司, 西脇嘉一, 萩野剛史, 増岡秀一, 片山俊夫, 小林正之. 同種幹細胞移植後再発・再寛解導入不全症例の検討. 第 25 回日本造血幹細胞移植学会総会. 大阪, 10 月.
- 20) 岩瀬さつき, 関川哲明, 荒川泰弘, 山崎泰範, 山田順子, 山田 尚, 小林正之. 骨髄異形性症候群の妊娠 3 例. 第 44 回臨床血液学会. 横浜, 9 月.

IV. 著 書

- 1) 薄井紀子. 慢性骨髄性白血病—STI 571 (Glivec) の至適投与法は?. 押味和夫, 別所正美, 岡本真一郎, 加藤 淳 編. EBM 血液疾患の治療 2002-2004. 東京: 中外医学社; 2002. p. 315-27.
- 2) 小林 直. 支持療法. 安達 勇, 高塚雄一 編. 再発乳癌: 治療ガイドブック. 東京: 南山堂; 2002. p. 188-201.

V. その他

- 1) Otsubo H, Kaito K, Ogasawara Y, Shimada T, Usui N, Kobayashi M. Successful immunosuppressive therapy with cyclosporine A for posthepatitis B-cell deficiency with activated cytoplasmic interferon- γ -positive T-lymphocytes. *Int J Hematol* 2002; 75: 285-8.
- 2) Nakai K, Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Ohnishi M, Niiya H, Chizuka A, Takeuchi T, Matsubara H, Kami M, Makimoto A, Tanosaki R, Kunitoh H, Tobinai K, Takaue Y. Suspected delayed immune recovery against cytomegalovirus after reduced-intensity stem cell transplantation using anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 237-41.
- 3) Murakami J, Fukushima N, Ueno H, Saito T, Watanabe T, Tanosaki R, Kobayashi Y, Matsuno Y, Tobinai K. Primary hepatic low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type: a case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2002; 75: 85-90.
- 4) 大川 豊, 薄井紀子, 宇野真二, 土橋史明, 笠間絹代, 小林正之. 肺画像所見上, 移動性のびまん性浸潤影を呈し, 経気管支肺生検にて診断を得た intravascular large B cell lymphoma. *臨血* 2002; 43(7): 567-72.
- 5) 山根建樹, 石井隆幸, 中村 眞, 佐藤泰弘, 古谷 徹, 藤瀬清隆, 加藤弘之, 増田勝紀, 小林正之, 戸田剛太郎. 粘膜内癌の内視鏡的粘膜切除術後に進展がみられた Barret 粘膜に対し焼灼治療を施行した 1 例. *日消内視鏡学会誌* 2002; 44: 1067-72.

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：青木 薫	呼吸器病学
講師：古田島 太	呼吸器病学

研 究 概 要

I. 肺胞再生の分子機序解析による肺気腫症再生治療の基礎的検討

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

II. 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 (CF) は cAMP 依存性 Cl⁻ チャネル CFTR をコードする遺伝子の病的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。一方、東洋人では CF の発症頻度は低く、日本人 CF 症例の実態あるいは原因 CFTR 変異もこれまで殆ど解明されていなかったが、我々の研究により次第に様相が明らかにされつつある。今年度も新たな日本人 CF 患者の CFTR 遺伝子変異を明らかにした。症例は腭病変のない 17 歳女性。遺伝子解析の結果、エクソン 3 の R75X 変異とエクソン 7 の R347H 変異が検出され、これら 2 変異の複合ヘテロ接合体であることを明らかにした。

III. 日本人先天性両側性精管欠損症 (CBAVD) 患者における CFTR 遺伝子変異の解析

CBAVD は閉塞性男性不妊を特徴とする病態で、CF 男性患者の大半に合併する。一方、他臓器障害のない CBAVD のみの症例でも高率に CFTR 遺伝子変異を有することが明らかにされ、今では CBAVD は CFTR-関連疾患の一種型と考えられている。

我々は神戸大学医学部泌尿器科講座との共同研究により、わが国の 19 例の CBAVD 患者の CFTR 遺伝子変異を解析し、7 アリルに 3 種 (W216X, G1349S, Q1352H) のコドンの変異を見出し、また 5T 変異が 11 アリルに存在するため、47% のアリル頻度で異常を呈し、少なくとも一方の CFTR 遺伝子に異常を有する症例が 58% に達することを確認した。

IV. CFTR に対するマクロライド薬の作用機序に関する分子生物学的研究

びまん性汎細気管支炎 (DPB) の呼吸器病態は CF のそれと類似しており、DPB で奏功したマクロライド薬が近年 CF に対しても投与され、同様な改善効果が得られている。今年度も引き続いて CFTR 遺伝子および蛋白発現とそのチャネル機能に対するマクロライド薬の直接・間接作用を分子レベルで検討している。

V. 切除不能非小細胞肺癌における化学療法 (Carboplatin : CBDCA + Paclitaxel : TXL) と gefinitib の投与タイミングに関する検討

非小細胞肺癌の患者を対象とした無作為化第二相臨床試験である。患者を A 群 (Carboplatin : CBDCA + Paclitaxel : TXL を 4 コース施行直後から gefinitib を開始) および B 群 Carboplatin : CBDCA + Paclitaxel : TXL を 4 コース施行後 progressive disease となってから gefinitib を開始) に無作為に割り付け、その生存率の比較を行う。

VI. 睡眠時無呼吸症候群の病態解析および心血管合併症に関する研究

睡眠時無呼吸症候群の患者には、心血管系疾患の合併頻度が高いことが報告されている。その原因として、無呼吸による低酸素または高炭酸ガス血症の影響、胸腔内圧の陰圧増大、覚醒反応によって起こる交感神経緊張などが推測されているが明らかでない。我々は心血管合併症の有無と病態の関連について検討している。また治療後の血行動態の変化も追跡している。更に耳鼻科、精神科、歯科との睡眠時無呼吸症候群における包括的な協力体制が整い、AHI が 5 から 15 の軽症例中心に PSG 解析および統一された CPAP タイトレーション法を習得し治療評価の検討を行う。

VII. 肺小細胞癌患者の腫瘍組織内における progastrin-releasing peptide と gastrin releasing peptide receptor mRNA の発現の解析

血清 progastrin-releasing peptide (proGRP) が上昇している肺小細胞癌症例においてのみ腫瘍細胞内の proGRP の mRNA およびタンパクが発現していた。また5例の proGRP 発現腫瘍中2例の腫瘍組織内に gastrin releasing peptide receptor (GRPR) mRNA の発現を認めた。一部の小細胞癌においては gastrin releasing peptide (GRP) は GRPR の up-regulation を伴って autocrine growth factor として作用している可能性が示唆された。また, proGRP mRNA subtype を定量したが, 比率に関しては症例間でほぼ同じで, 主に typeI と typeIII からなり typeII は乏しかった。

VIII. 肺結核患者における血清 ECP 値の検討

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

IX. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答に関する臨床的検討

治療経過・画像所見と細胞性免疫応答との関連について引き続き検討中である。

X. 難治性呼吸器疾患に対する代替医療の研究

難治性呼吸器疾患を対象に代替療法の探索を行いその探索システムの精度について検討した。

「点検・評価」

I. 肺胞再生の分子機序解析による肺気腫症再生治療の基礎的検討

発現調節される遺伝子群を検討中である。

II. 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

今年度も新たな日本人 CF 患者の CFTR 遺伝子変異を明らかにした。

III. 日本人先天性両側性精管欠損症 (CBAVD) 患者における CFTR 遺伝子変異の解析

19例の CBAVD 患者の CFTR 遺伝子変異を解析した。

IV. CFTR に対するマクロライド薬の作用機序に関する分子生物学的研究

同薬の CFTR に対する作用は未だ検討されおらず, 今後の重要な研究課題と考えられる。

V. 切除不能非小細胞肺癌における化学療法 (Carboplatin : CBDCA + Paclitaxel : TXL) と gefinitib の投与タイミングに関する検討

現在, 症例の集積中である。

VI. 睡眠時無呼吸症候群の病態解析及び心血管合併症に関する研究

症例数も増加しており, 学会発表, 論文作成を予定。なお2003年8月に第一回慈恵医大睡眠障害フォーラムが開催された(共催: 慈恵医大耳鼻科, 精神科, 呼吸器内科, 歯科)。

VII. 肺小細胞癌患者の腫瘍組織内における proGRP と GRPR mRNA の発現の解析

解析結果は Journal of cancer research and clinical oncology に掲載された。

VIII. 肺結核患者における血清 ECP 値の検討

病態における血清 ECP 値の意義を引き続き検討中である。

IX. 肺アスペルギローマの細胞性免疫応答に関する臨床的検討

治療経過・画像所見と免疫応答に関して検討中である。

X. 難治性呼吸器疾患に対する代替医療の研究 代替療法の探索システムの精度に影響を与える因子について一定の見解が得られた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Uchida K, Kojima A, Morokawa N, Tanabe O, Anzai C, Kawakami M, Eto Y, Yoshimura K. Expression of progastrin-releasing peptide and gastrin-releasing peptide receptor mRNA transcripts in tumor cells of patients with small cell lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2002; 128: 633-40.
- 2) Anzai C, Yoshimura K, Morokawa N, Okada H, Kamidono S, Eto Y. Expression of progastrin-releasing peptide and gastrin-releasing peptide receptor mRNA transcripts in tumor cells in patients with small cell lung cancer. J Cystic Fibrosis 2003; 2: 14-8.
- 3) 吉村邦彦, 西森 功, 衛藤義勝, 田代征記, 山城雄一郎, 小川道雄. わが国の嚢胞性線維症における

CFTR 遺伝子の解析. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性肺疾患に関する調査研究班」平成 13 年度研究報告書 2002; 111-6.

- 4) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 青木 薫, 諸川納早. 肺細胞の遺伝子発現に対するニコチンの作用機序の解析. 平成 13 年度喫煙科学研究財団研究年報 2002; 470-5.
- 5) 吉村邦彦. DPB の治療反応性と CFTR 遺伝子変異. *Ther Res* 2002; 23(9): 1825-8.
- 6) 望月太一, 原 弘道, 古田島太, 木村 啓, 井上 寧, 佐藤哲夫, 田井久量. 慢性呼吸不全に対し非侵襲的陽圧呼吸を導入し在宅医療が可能となった 10 症例の検討. *日呼吸管理会誌* 2003; 12(3): 390-7.

II. 総 説

- 1) 佐藤哲夫. ロイコトリエン欠損マウスにおける肺線維症防御作用. *Lung* 2002; 10(4): 109-10.
- 2) 青木 薫. 肺の再生治療. *呼と循* 2002; 50(9): 909-13.
- 3) 青木 薫. 肺の再生医学-現状と将来-. *Lung* 2002; 11(1): 15-20.
- 4) 竹田 宏. 急性上気道感染症群の治療. *Medicament News* 2002; 1738: 1-4.

III. 学会発表

- 1) 原 弘道¹⁾, 村松弘康²⁾, 望月太一¹⁾ (1町田市民病院), 井上 寧, 古田島太, 佐藤哲夫, 田井久量. 多彩な臨床症状を呈した Wegener 肉芽腫症の一例. 第 149 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 5 月.
- 2) 岡野絵里香, 望月太一, 小野寺玲利, 田中寿一, 坂本 晋, 井上 寧, 古田島太, 佐藤哲夫, 田井久量, 小峰多雅, 河上牧夫. 縦隔原発の混合型胚細胞性腫瘍の一例. 第 150 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 7 月.
- 3) 木村 啓, 望月太一, 児島 章, 吉村邦彦, 田井久量. 非小細胞癌にたいしてゲフィチニブを投与中に帯状疱疹を発症した 2 症例. 第 153 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 12 月.
- 4) 沼田尊功, 木村 啓, 小島 淳, 望月太一, 吉村邦彦, (虎の門病院), 田井久量, 遠藤泰彦. 血管炎による多発性神経炎を初発症状とした小細胞癌の 1 例. 第 151 回日本呼吸器学会関東地方会. 東京, 9 月.
- 5) 望月太一, 古田島太, 佐藤哲夫, 田井久量. 慢性呼吸不全に対し非侵襲的陽圧呼吸を導入し在宅医療が可能となった 10 症例の検討. 第 37 回日本成人病(生活習慣病)学会総会. 東京, 1 月.
- 6) 望月太一, 沼田尊功, 木村 啓, 小島 章, 古田島太, 佐藤哲夫, 田井久量, 吉村邦彦, 伊藤秀幸(国立国際医療セ), 岡 輝明(関東中央病院). 胸腺癌 7 症例の検討. 第 43 回日本呼吸器学会総会. 福岡, 3 月.
- 7) 木村 啓, 吉村邦彦, 望月太一, 沼田尊功, 田井久

量. 当院における禁煙外来の受診状況とその評価. 第 43 回日本呼吸器学会総会. 福岡, 3 月.

- 8) 佐藤哲夫, 井上 寧, 小野寺玲利, 坂本 晋, 南谷めぐみ, 橋本希代子, 木下 陽, 古田島太, 田井久量. 当科において最近経験した続発性気胸症例. 第 6 回日本気胸学会総会. 東京, 9 月.
- 9) Onodera R, Satoh T, Yoshimura K, Yano H, Tai H. Administration of ZD1839 (Iressa[®]) after First-line Chemotherapy (Carboplatin and Paclitaxel) for Patients with Advanced NSCLC (plan). Investigators Meeting: Future Prospectives for lung cancer. Bangkok, Jan.
- 10) 山路朋友, 井上 寧, 斎藤桂介, 小野寺玲利, 児島章. 誤嚥性肺炎の短期予後に関する検討. 第 42 回日本呼吸器学会総会. 仙台, 4 月. [日呼吸会誌 002; 40(増刊号): 296]
- 11) 金子有吾, 古田島太, 館野 直, 小野寺玲利, 佐藤哲夫, 田井久量, 秋葉直志. 術後再発でゲフィチニブが著効を認めた一例. 第 136 回日本肺癌学会関東支部会. 千葉, 3 月. [肺癌 2003; 43(3): 285]
- 12) 吉村邦彦. (教育講演) わが国における Cystic fibrosis と CFTR 遺伝子変異の現状. 第 42 回日本呼吸器学会総会. 仙台, 4 月.
- 13) 吉村邦彦, 佐藤哲夫, 古田島太, 村松弘康, 木村 啓, 山崎洋次, 秋葉直志, 佐藤修二, 福田国彦, 福田 安, 河上牧夫, 衛藤義勝. 非小細胞肺癌に対する p53 遺伝子治療の臨床試験とその評価. 第 42 回日本呼吸器学会総会. 仙台, 4 月.
- 14) 吉村邦彦, 安斎千恵子, 吾妻安良太, 工藤翔二, 衛藤義勝. CFTR 遺伝子の nonsense 変異 R75X を有する日本人 cystic fibrosis 症例. 第 42 回日本呼吸器学会総会. 仙台, 4 月.
- 15) Yoshimura K, Iizuka S, Anzai C, Aoki K, Tai H, Suzuki R, Eto Y. Combination of homozygous T1086I mutation and polymorphic 125C in the CFTR gene caused severe respiratory manifestations in Japanese siblings with cystic fibrosis. American Thoracic Society 2002 International Conference. Atlanta, May.
- 16) Yoshimura K. CFTR gene mutations in Japanese individuals with diffuse panbronchiolitis. WHO/ICF(M)A/CFTHN Meeting on Molecular Genetic Epidemiology of CF. Genoa, June.
- 17) Yoshimura K. Cystic fibrosis and CFTR gene mutations in Japan. WHO/ICF(M)A/CFTHN Meeting on Molecular Genetic Epidemiology of CF. Genoa, June.
- 18) 前原光治郎, 斎藤桂介, 河石 真, 児島 章. 特発性大腿骨頭壊死を合併した気管支喘息症例の検討. 第

43 回日本呼吸器学会総会。福岡，3 月。[日呼吸会誌 2003；41(増刊)：200]

- 19) 斎藤桂介，前原光治郎，河石 真，児島 章。頸髄損傷患者における肺炎合併例の検討。第 43 回日本呼吸器学会総会。福岡，3 月。[日呼吸会誌 2003；41(増刊)：185]
- 20) 高木正道，青木 薫，多田浩子，牛尾達朗，木村哲夫，深澤健至，石井慎一，石川威夫，館野 直，望月英明，竹田 宏，田井久量，植月勇雄，福田 安。肝肺症候群の一例。第 56 回慈大呼吸器疾患研究会。東京，10 月。

IV. 著 書

- 1) 佐藤哲夫。自然気胸。亀山正邦，高久史磨 総編集。今日の診断指針。第 5 版。東京：医学書院；2002。p. 975。
- 2) 佐藤哲夫。肺膿瘍。永井厚志，吉澤靖之，大田 健，江口研二 編。呼吸器疾患の治療。東京：中外医学社，2002。p. 53-9。
- 3) 小野寺玲利。抗癌剤 葉酸・プリン拮抗物質。Medical Practice 編集委員会 編。治療薬ガイド：これだけは必要な治療薬の選びかた・使いかた 2003-2004。東京：文光堂；2003。p. 817-21。
- 4) 吉村邦彦。日本人における CFTR の遺伝子多型。工藤翔二，土屋了介，金沢 実，大田 健 編。Annual Review 呼吸器 2003。東京：中外医学社；2003。p. 128-36。
- 5) 青木 薫。肺の再生治療-現状と展望。北村 諭，福地義之助，石井芳樹 編。別冊・医学のあゆみ：呼吸器疾患-state of arts 2003-2005。東京：医歯薬出版；2003。p. 157-9。

V. その他

- 1) 吉村邦彦。p53 を用いた癌の遺伝子治療の実際と未来。厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業「基礎研究成果の臨床応用推進研究」。東京，3 月。
- 2) 佐藤哲夫。呼吸器感染症の最近の話題。平成 14 年度水戸市医師会学術講演会。水戸，7 月。
- 3) 佐藤哲夫。呼吸器感染症診療の実際。日本医師会生涯教育講座学術講演会。長野，6 月。
- 4) 吉村邦彦，安斎千恵子，飯塚佐代子，衛藤義勝，Heda GD。CFTR に対するマクロライドの作用の分子生物学的検討。第 9 回マクロライド新作用研究会。東京，7 月。
- 5) 竹田 宏。日常診療における呼吸器感染症への対応。東京都調布医師会学術講演会(日本医師会生涯教育講座)。東京，12 月。

総 合 診 療 部

教 授：永山 和男	総合診療・消化器病学・消化器内視鏡学・肝臓病学
教 授：多田 紀夫	総合診療・脂質代謝・動脈硬化・高齢医学・臨床疫学
助教授：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：武田 信彬	総合診療・循環器病学・糖尿病学
講 師：西山 明弘	総合診療・循環器病学・脂質代謝
講 師：中田 哲也	総合診療・消化器病学・臨床腫瘍学
講 師：大畑 充	総合診療・消化器病学・肝臓病学
講 師：松島 雅人	総合診療・疫学・臨床疫学・EBM 教育・糖尿病・代謝学
講 師：古谷 伸之	総合診療・循環器病学・医学教育

研 究 概 要

【本院】

I. 外来患者に対する QOL および心理的側面に関する研究

特定機能病院での総合診療部はプライマリケアや振り分けなどの診断・初期治療が主な機能であることから、臨床研究における患者アウトカムの中でも比較的短期的に評価可能なアウトカム測定が重要視されている。その中でも健康関連 QOL は重要な評価項目であり総合診療の中で充分応用が可能であるといえる、そこでまず糖尿病に焦点をあて健康関連 QOL をアウトカムとした研究を行っている。

現時点では糖尿病関連 QOL スコアである PAID (Problem areas in diabetes) は、発症年齢が上がるにつれ悪化することを見出した。また包括的 QOL スコアを示す SF-36 (Short Form36) の国民標準値との比較において全体的健康感や活力といった下位尺度が有意に低い偏差得点を示していることが示された。今後、2 型糖尿病の調査を行い、1 型糖尿病と比較することによってそれぞれの病型の QOL スコアに及ぼす影響を検討する予定である。

II. プライマリケア環境における糖尿病性神経障害の診断・スクリーニングに関する研究

本年は従来行ってきた、プライマリケア領域で

common disease として重要である糖尿病の合併症の1つである末梢神経障害を早期診断するツールとしてのモノフィラメントの検査効率評価を終了した。

糖尿病性合併症の中でも末梢神経障害は他の合併症と比べて定量的評価が難しい。そこで糖尿病性末梢神経障害スクリーニングのための簡便な診断器具であるモノフィラメントの検査効率を末梢神経伝導速度検査を基準検査として、感度、特異度、尤度比を指標とし評価した。さらに妥当性だけでなく、信頼性評価のために検者間での一致率や再現性を検討している。

【青戸病院】

I. 心臓代謝

拡張型心筋症の20-30%はウイルスの慢性心筋炎が原因と推測されている。そのメカニズムを明らかにするために、ラットにコクサッキー-B3ウイルスを接種(他施設に依頼)。経時的に心筋の組織学的検討、及び *in situ* hybridization 法によるウイルスゲノムの検索を行った。(文部省科研費)

心筋症ハムスターの心筋β受容体情報伝達機構の変化について検討。(厚生労働省助成研究)

糖尿病の冠動脈硬化症発症のメカニズムにおけるセロトニンの役割を検討した。(車両財団助成研究)

抗セロトニン薬 sarpogrelate の冠動脈に対する作用、すなわちセロトニンによる培養血管平滑筋細胞の増殖を sarpogelate が抑制することを確認。(カナダとの共同研究)

【第三病院】

I. 慢性ウイルス性肝炎についての検討

昨年に引き続き、C型慢性肝炎における宿主の免疫状態とインターフェロンを中心とした治療法の効果との関連について検討した。IFN投与前、7日、4W後に得た血液からCD4、CD8陽性細胞を分離し、従来検討してきたTh1/Th2比の変化に加え、Tc1/Tc2比を同時に測定し検討した。本年はリバビリン療法とその効果とこの両測定値との関連について検討を行った。その結果、リバビリン投与によりIFN投与初期にTh1/Th2比が上昇する成績が得られ、特に著効例に多くみられた。すでに我々はIFN単独療法で著効を示す症例ではTh1/Th2比がIFN投与早期に上昇することを報告したが、今回の成績は、リバビリン療法が従来のIFN単独療法に比べ良好な成績を示す機序として、宿主免疫の状態を変化させるためであることを示したものであるといえ

る。Tc1/Tc2比については、必ずしも一定の傾向は得られず、さらに症例を重ねた検討が必要と考えられた。

II. 終末期医療に関する検討

病院で終末期を迎える患者さんについて、よりよい看取りを目指しての現状分析を行ってきた。本年は臨終の際に患者さんに装着されていたカテーテルなどの医療器具の具体的本数などについて調査するとともに、看護部と医師サイドからのアンケートの対比分析を行った。

III. 肝障害合併時における5-FU治療時の問題点に関する検討

昨年に引き続き、5-FU治療の適応や投与量決定をDPD(Dihydropyrimidine dehydrogenase)活性の多寡から判断する方法について検討し、肝障害例については厳重に注意すべきである成績を示し発表した。

【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

柏・東葛地区にあって近隣の主幹病院、診療所の医師といった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、その3年目として、高脂血症をめぐる代謝異常と循環器疾患との関わりを中心に症例検討やアンケートを行った。さらに、柏地区医師会の後援のもと、生活習慣病研究会を立ち上げ、疾病の把握について当院紹介患者を中心に近隣医師を交えて症例検討を行った。

II. 動脈硬化症の新しい危険因子としての食後高脂血症の解明

脂質代謝異常と病態との関わりでの解明の上で食後高脂血症に注目し、本年は下記の項目について臨床研究を展開した。

1) 食後高脂血症が生体の脂質ならびに糖代謝におよぼす影響の解明(メタボリックシンドロームとの関わりを中心に)。

2) 食後高脂血症におよぼすdiacylglycerolの影響についての研究(花王株式会社との共同研究)。

本年度は糖尿病患者を対象に、食後高脂血症に及ぼすdiacylglycerol摂取の影響を検討した。その成果は第13回国際動脈硬化化学会に発表予定である。

III. 新たな動脈硬化危険因子の同定と開発に関する研究

1) これまでの臨床研究にて pre β 1 HDL が動脈硬化症のサロゲートファクターとなりうるとの結果を得た。本年度は pre β 1 HDL と成熟型 HDL との関係に注目して、より鋭敏な動脈硬化予知因子の開発を画策した。

2) レムナントの新たな測定法として HPLC を用いての測定法の開発（東ソ株式会社との共同開発）。陽イオンカラムを用いた成果は Analytical Biochemistry に掲載され、さらに陰イオンカラムを用いた新しいポ蛋白分画法の成果が J Lipid Res に採択された。

IV. 動脈硬化の発症機序の解明に関する研究（臨床医学研究所との共同研究）

1) ヒト血漿において喫煙による酸化ストレスの増大を確認するとともに、この酸化ストレス亢進のメカニズムについて検討した。

2) 喫煙の動脈硬化リスクについてホモシステニン代謝とケモカインの関係に着目し、喫煙による葉酸の低下が MCP-1 の増大を招くこと明らかとなり報告した。

V. HMG CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の HDL 代謝への影響についての検討

スタチンの多面的作用を検討する一環として、マクロファージを用いた基礎的実験にて、スタチンの HDL 増加作用の機構には ABCA1 の発現増大を介する細胞内コレステロールの引き抜き増加が関与している結果が得られた。

VI. 医薬品の適応外使用のエビデンス

厚生省班研究「医薬品の適応外使用のエビデンス」（聖マリアンナ医科大学の川合教授が班長）に参加し、ホルモン補充療法と高脂血症についてランダム化比較試験のメタアナリシスを行い、臨床薬理学会のシンポジウムで発表した。

VII. 学生臨床教育法の開発

1) PBL (Problem based learning) : 臨床実習を 3 期に分け、問題抽出能力および基本的臨床能力の養成を行う診療準備期 (1 週)、診療と臨床問題解決 (CPS : Clinical problem solving) を行う診療実習期 (2 週) と、問題解決の妥当性と科学性を追求する問題解決期 (1 週) とした。

2) 学生間 Audit による POSTs (POS training

for students) : 学生のための POS を、毎日行われる学生間 Audit と SOAP presentation, 週一度の weekly summary, さらに最終日の case presentation により構築し、学生相互の協力による継続的な能力開発を試みた。

3) 臨床問題解決 (CPS) : 問題抽出のための Problem note と解決のための Solving note による解決支援システムと Evidence based medicine を用いて、問題解決期により高度な問題解決の実践を試みた。

VIII. テュートリアル自習教材の開発 :

臨床推論能力を個人または少人数での自習で開発するための、JAVA script による臨床入門テュートリアル教材のオーサリングを行った。

「点検・評価」

【本院】

EBM はプライマリケア領域で特に活用されるスキルである。EBM を行う際に求められるのは質の高い evidence であるため、研究機関である大学においては evidence を使うだけでなく、臨床研究によってそれを構築していく義務がある。本年度までに行ってきた研究を、総合診療やプライマリケアの領域での evidence 構築の礎としたい。

また大学附属病院は教育機関として EBM のスキルを駆使できるような臨床医を育成する必要もある。現在のところ、4 年生に EBM 教育を行っているが、本院においては研修医等若手医師の教育を担えていない現状もあり今後の課題と考えている。

【青戸病院】

心筋症、心不全、高血圧や糖尿病など生活習慣病の心臓合併症を研究テーマにしている。基礎的研究に関しては、カナダおよびドイツとの共同研究が主であるが、青戸病院共同利用研究室の完成に伴い、本研究室を利用した研究も始まりつつある。また、分子生物学的手法、免疫学的手法を使用し、臨床にフィードバックできる研究を重視している。

【第三病院】

慢性肝炎についての検討 : リバビリンの作用機序は抗ウイルス効果の他に宿主免疫に対する効果も推定されていたが、今回の成績はそれを裏づける成績の 1 つであるといえる。今後は未だ評価が定まっていない Tc1/Tc2 についての検討を進めていきたい。

終末期医療に関する検討 : 内科学会を始めいくつかの学会に発表して、かなりの反響があった。今後

も大学病院における終末期医療の実態とあるべき姿について看護部と協力して検討を進めたい。

【柏病院】

平成14年度は柏病院における総合診療部創設3年目を向かえ、その形態が次第と充実してきた。現在3名体制で臨床、研究、教育にあたっている。

臨床面においては、休日を除く総ての曜日に総合診療部が内科初診患者、特に紹介患者に対応できる外来体制が確立された。一方では柏・東葛地区近隣の医療施設および院内の他科との医療連携に努め、とくに柏地区の研究会や柏市保健センター講習会を通して、近隣地区の医師あるいは患者を含む地域住民などを対象に、「高脂血症と動脈硬化」を中心に医学・健康教育を実施し、地域の健康・医療基盤の醸成に努めた。そうしたことから当総合診療部の初診患者ならびに紹介患者数は増加の傾向にある。本年度診察した患者数は2年前の1.73倍となった。しかし、診療部員数がまだ少ないこともあり総ての内科初診患者に対応できるまでには至っていない。これは今後の課題である。

教育面においては、内科グランドカンファレンス委員を選任し、本院で実施される内科グランドカンファレンスにおいて適宜質問やコメントなどを通じて、レジデント教育に参画した。14年8月に実施された第22回 Faculty Developmentにも2名の柏総合診療部医師を派遣し、MCQ作成のワークショップに参画することが出来た。学生教育においては、医療面接、診療録記載法を中心とした基本的診療能力修得のためのより細かい実習指導を行い、学生からの高い評価を得たことを自負している。また臨床問題解決法、プレゼンテーション技術の修得支援においてもこれまで以上の充実が図れるようになった。総合診療部は病棟を持ってないが、柏救急部との密接な連携のもと、これをカバーし初期研修医の臨床教育にも参画できる体制作りを行っている。

研究面では、様々な研究施設との連携のもと基礎研究に根ざす臨床研究の萌芽が育ちつつあり、その成果がインパクトファクターの高い雑誌へ掲載されるようになった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wang J, Liu X, Ren B, Rupp H, Takeda N, Dhalla NS. Modification of myosin gene expression by imidapril in failing heart due to myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 847-57.
- 2) Grabellus F, Schmid C, Levkau B, Breukelmann

D, Halloran PF, August C, Takeda N, Takeda A, Wilhelm M, Deng MC, Baba HA. Reduction of hypoxia-inducible heme oxygenase-1 in the myocardium after left ventricular mechanical support. *J Pathol* 2002; 197: 230-7.

- 3) Yu CH, Panagia V, Tappia PS, Liu SY, Takeda N, Dhalla NS. Alterations of sarcolemmal phospholipase D and phosphatidate phosphohydrolase in congestive heart failure. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1584: 65-72.
- 4) Wang J, Liu X, Sentex E, Takeda N, Dhalla NS. Increased expression of protein kinase C isoforms in heart failure due to myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: 2277-87.
- 5) Hirowatari Y (Toso), Kurosawa H, Yoshida H, Domitsu K, Tada N. Analysis method for lipoproteins by high-performance liquid chromatography with sulfopropyl-ligand column and magnesium ion-containing eluents. *Anal Biochem* 2002; 308: 336-43.
- 6) Ikewaki K, Mochizuki K, Iwasaki M, Nishide R, Mochizuki S, Tada N. Cilostazol, a potent phosphodiesterase type III inhibitor, selectively increases antiatherogenic high-density lipoprotein subclass LpA-I and improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2002; 51(10): 1348-54.
- 7) Kawata Y, Suzuki H, Higaki Y, Schullery SD, Abress C, Bomszyk K. bcn-1 Element-dependent activation of the from laminin g1-chain gene by the cooperative action of transcription factor E3 (TFE3) and Smad proteins. *J Biol Chem* 2002; 277: 11375-84.
- 8) Nakada T, Nagayama K, Hiramoto J, Tsuruta Y, Murakami S, Sakabe S. Complete regression of esophageal cancer with concomitant liver metastasis achieved by concurrent chemoradiation therapy. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 192-6.
- 9) 多田紀夫. レムナントリポ蛋白の同定ならびに代謝動態と動脈硬化症発症との関連性. *慈恵医大誌* 2002; 117(3): 155-69.
- 10) 多田紀夫. HDLの臨床的意義—介入試験の成績から. *Ther Res* 2002; 23(6): 1135-42.
- 11) 黒澤秀夫, 広渡祐史(東ソー), 堂満憲一, 吉田 博, 多田紀夫. 陽イオン交換クロマトグラフィによるリポ蛋白の分析. *日本臨床検査自動化学会会誌 (JJCLA)* 2002; 27(6): 703-9.
- 12) 吉田 博, 大西明弘, 浦島充佳, 阿部信一, 古橋久乃¹⁾, 須永光美¹⁾ (ライフサイエンス社), 景山 茂. 閉

経後女性における結合型エストロゲン投与による血清脂質への影響に関する考察. 臨薬理 2003; 34: 515S-6S.

- 13) 吉田 博, 多田紀夫. 高脂血症患者における高尿酸血症に対するフェノフィブラートの臨床的効果. Prog Med 2003; 23(1): 239-42.
- 14) 古谷伸之, 福島 統. OSCE (客観的臨床技能試験) バイタルサインステーションでの脈拍・血圧測定の評価法に関する検討. 医教育 2002; 33: 215-23.

II. 総 説

- 1) Takeda N. Cardiomyopathy: Molecular and immunological aspects. Int J Mol Med 2003; 11: 13-6.
- 2) Tada N, Yoshida H. Diacylglycerol on lipid metabolism. Curr Opin Lipidol 2003; 14(1): 29-33.
- 3) 松島雅人. 日本糖尿病学会 (JDS) 診療ガイドライン. 日臨 2002; 60(suppl. 9): 161-6.
- 4) 松島雅人. 糖尿病の疫学. Medicina 2002; 40(3): 385-8.
- 5) 多田紀夫. スタチンの薬理学特性から見た安全性—新しいスタチンも含めて—. Prog Med 2002; 22: 105-11.
- 6) 多田紀夫. RLP コレステロール測定の意義. 医事新報 2002; 4078: 102-3.
- 7) 多田紀夫, 吉田 博, 古谷伸之. スタチンの pleiotropic effects. Prog Med 2003; 23(1): 83-9.
- 8) 吉田 博, 多田紀夫. HDL と動脈硬化新しい見方 HDL の働き—抗酸化からみて. Prog Med 2002; 22: 925-9.
- 9) 吉田 博, 多田紀夫. 生活習慣病における高脂血症の位置づけ. 臨床医 2002; 28: 2434-7.

III. 学会発表

- 1) 松島雅人, 井坂 剛, 立川康則¹⁾, 秦 操¹⁾, 海老沢高憲, 成宮 学¹⁾ (¹⁾国立西埼玉病院), 法橋 建. プライマリケアで使える糖尿病性末梢神経障害スクリーニング—Semmes-Weinstein Monofilament タッチテストの検者間一致率 (κ 値) の評価—. 第 11 回日本総合診療医学会. 札幌, 3 月.
- 2) 四方千裕, 西山晃弘, 武田信彬. 心臓からみた高血圧症の治療. 第 25 回日本高血圧学会総会. 東京, 10 月.
- 3) Baba HA, Takeda A, Levkau B, Takeda N. Reversible activation of signal transduction pathways in failing hearts after prolonged left ventricular mechanical support. The 75th AHA Annual Scientific Meeting. Chicago, Nov.
- 4) Baba HA, Grabellus F, Takeda A, Takeda N,

Levkau B. Regulation of Erks and Akt/GSK-3 beta in human heart failure after left ventricular mechanical support: Mechanosensitivity as a possible molecular mechanism. The 67th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka, Mar. [Circ J 2003; 67(Suppl. I): 135]

- 5) Nakada T, Nagayama K, Hiramoto J. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells is not a useful indicator of 5-fluorouracil clearance in patients with liver dysfunction. 18th UICC International Cancer Congress. Oslo, July.
- 6) Nakada T. Influence of Liver Dysfunction on Dihydropyrimidine Dehydrogenase Activity in Peripheral Blood Mononuclear Cells. The 61st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Tokyo, Oct.
- 7) 中田哲也, 梅澤裕二, 坂井春男, 永山和男, 田中千代子, 木下博子, 山下正和. 入院患者の臨終における医療のあり方を考える—第三病院入院患者の死を巡る実態調査から, よりよい看取りをめざす—. 第 119 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 8) 中田哲也, 永山和男, 平本 淳, 平川吾郎, 田中千代子, 木下博子, 山下正和. 悪性腫瘍患者の臨終における医療のあり方を考える—当院での終末期医療の実態調査から, よりよい看取りをめざす—. 第 40 回日本癌治療学会. 東京, 10 月.
- 9) Nakada T, Nagayama K, Hiramoto J. A survey of care for dying patients in hospital. 5th Asia Pacific Hospice Conference. Osaka, Mar.
- 10) 山田高広, 日下正久, 平川吾郎, 平本 淳, 中田哲也, 永山和男. 壊死性リンパ節炎の 4 例. 第 92 回成医学会第三支部例会. 東京, 12 月.
- 11) 吉田 博, 広渡祐史 (東ソー), 黒沢秀夫, 正田 暢, 古谷伸之, 佐藤能理子, 多田紀夫. 喫煙における血清ホモシスチンと酸化 LDL の関連性. 第 34 回日本動脈硬化学会総会. 神戸, 7 月.
- 12) 吉田 博, 佐々木佳世子, 古谷伸之, 佐藤能理子, 多田紀夫. 血管内皮細胞における鉄負荷による LDL 酸化の亢進. 第 119 回成医学会総会. 東京, 10 月.
- 13) 吉田 博. (シンポジウム) 閉経後女性における結合型エストロゲン投与による血清脂質への影響に関する考察. 第 23 回日本臨床薬理学会年会. 大阪, 12 月.
- 14) 古谷伸之, 福島 統. テュートリアルにおける臨床推論能力評価のための Multiple Station Examination の開発と導入. 第 34 回日本医学教育学会. 東京, 7 月.
- 15) 古谷伸之, 吉田 博, 多田紀夫, 阪本要一, 小林正

- 之。問題基盤型学習 (PBL) による内科臨床実習。34 回日本医学教育学会。東京, 7 月。
- 16) 古谷伸之, 吉田 博, 多田紀夫。問題解決型外来実習教育の試み。第 11 回日本総合診療医学会。札幌, 3 月。
- 17) 古谷伸之。卒前および卒後外来診療教育法。第 11 回日本総合診療医学会。札幌, 3 月。
- 18) Tada N. Invited lecture. Effects of oral diacylglycerol loading on postprandial hyperlipidemia in men. Fifth International Congress on Essential Fatty Acids and Eicosanoids. Taipei, Sept.
- 19) 多田紀夫, 吉田 博, 古谷伸之, 正田 暢, 川井三恵, 山田拓, 清水光行, 宮崎 修¹⁾, 深町 勇¹⁾, 中村靖¹⁾ (第一化学)。シンポジウム: 動脈硬化性疾患のサロゲートマーカーとしての血漿 pre β 1- HDL 値測定の意義。第 34 回日本動脈硬化学会総会。神戸, 7 月。
- 20) 多田紀夫。(教育講演) 高血圧及び高脂血症の境界型をガイドラインを用いてどう治療するか。第 13 回日本プライマリ・ケア学会生涯教育研修講座。東京, 9 月。
- hibitors (statins) increase scavenger receptor B-1 (SRB-1) and caveolin-1 on a parallel with increased PPAR-alpha in macrophages. スタチンセミナー。東京, 2 月。

IV. 著 書

- 1) 松島雅人。第 1 章 EBM の定義の変遷。縣 俊彦 編著。EBM FAQ で学ぶ理論と実践。東京: 中外医学社; 2003. p. 2-7.
- 2) 武田信彬。二次性心筋疾患・諸種疾患に伴う心疾患。島田 馨 編。内科学書。改訂第 6 版。東京: 中山書店; 2002. p. 1385-92.
- 3) 多田紀夫。フィブラート系薬物の大規模臨床試験。馬淵宏 編集。高脂血症と動脈硬化 (別冊医学のあゆみ)。東京: 医歯薬出版; 2002. p. 218-22.
- 4) 古谷伸之, 多田紀夫。家族歴。山田信博, 石橋 俊, 代田浩之 編。高脂血症ナビゲーター。東京: メディカルレビュー社; 2003. p. 54-5.
- 5) 吉田 博, 多田紀夫。高トリグリセリド血症。山田信博, 石橋 俊, 代田浩之 編。高脂血症ナビゲーター。東京: メディカルレビュー社; 2003. p. 56-7.

V. その他

- 1) 溝呂木ふみ, 平本 淳。ウイルス性肝炎合併患者に化学療法は禁忌?。成人病と生活習慣病 2002; 32: 1058-60.
- 2) 本民生, 多田紀夫, 山田信博。(座談会) 21 世紀におけるスタチンの考え方。治療学 2002; 36(5): 85-96.
- 3) 多田紀夫。医療改革と開示(論壇)。慈大新聞 2002; 573.
- 4) 多田紀夫。診療報酬改定について思うこと(巻頭随想)。柏地区医師会報。2002; 10 月号: 1-3.
- 5) Yoshida H, Tada N. HMG CoA reductase in-

精神医学講座

教授：牛島 定信	精神病理学・精神療法学
教授：笠原 洋勇	老年精神医学・総合病院 精神医学・心身医学
助教授：中山 和彦	精神薬理学・てんかん学
助教授：伊藤 洋	精神生理学・睡眠学
助教授：中村 敬	精神病理学・森田療法
講師：宮田 久嗣	精神薬理学・薬物依存
講師：繁田 雅弘	老年精神医学
講師：須江 洋成 (兼任)	臨床脳波学・てんかん学
講師：忽滑谷和孝	総合病院精神医学
講師：西村 浩	総合病院精神医学
講師：山寺 亘	精神生理学・睡眠学

研究概要

I. 精神病理・精神療法研究会

力動的療法を通じた精神病理学的研究を特徴とする集団である。牛島セミナーを通じた精神分析療法の訓練も施行している。我々の主として研究対象となる疾患は統合失調症、感情障害、不安障害、境界性人格障害、自己愛人格障害、回避性人格障害、摂食障害などが中心であるが、最近では特に、解離性障害、全般性不安障害、身体表現性障害、PTSDなどを対象として研究を進めている。また児童思春期領域の研究では行動障害を中心に研究を進めている。国際共同研究では中国北京大学と神経症圏の病態に関する研究を進めている。

II. 森田療法研究会

2000年に開始した「森田療法の治療効果に関する多施設共同研究」を継続し、今年度は6施設の入院症例について中間報告を行った。また遷延性うつ病や重症強迫性障害、ひきこもりなど難治性の病態に森田療法の適応を広げ、これらの対象への治療技法の研究を進めると共に、森田療法と薬物療法の統合についても具体的方法を提案した。さらに当研究班では質的研究方法に基づく精神病理学を推進しており、今年度は神経症女性例のライフヒストリー、対人恐怖症女性例の自己像や森田療法入院症例の治療機転について研究成果をまとめた。

III. 薬理生化学研究会

基礎、臨床における薬理生化学両面の課題において以下の研究を行っている。まず臨床面では、1) 薬

物抵抗性および頻回の入退院を繰り返す精神分裂病（統合失調症）者の特徴、2) 初発分裂病のセロトニン・ドパミン拮抗型非定型抗精神病薬による治療と問題点、3) 精神分裂病における肥満と予後に関する研究、4) ニコチンと他の薬物依存における神経心理学的研究、5) 気分障害、精神分裂病および強迫性障害の脳内各種受容体に関する画像研究、6) てんかん精神病、月経関連症候群、非定型精神病の治療などである。また、基礎研究では、1) 脳内透析法による、セロトニン(5HT)1A作動薬や非定型抗精神病薬(perospirone)の脳内セロトニン、ドパミンにおよぼす影響に関する研究、2) 依存性薬物による依存と精神病症状の発現にかかわる脳内神経学的機序に関する研究が中心である。

臨床の観点では、再発の防止、リハビリテーションなどの包括的治療に重点を置く薬物療法の開発が必要であることから、今後の薬理生化学研究においても、従来の症状を標的とした研究戦略から、quality of lifeを含めた評価系の開発に視点をおく研究が必要と考えている。

IV. 精神生理学

時差症候群に関するフィールド実験、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、活動計を用いた入院森田療法に関する精神生理学的検討、閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群に対するSSRIの治療効果に関する研究など、従来から行われている研究が継続された。

さらに、本年度は以下の研究課題が開始され、データの解析が進行している。

(1) ベンゾジアゼピン(BZ)受容体選択性(ω -1 ω -2)の差異によるBZ系・非BZ系睡眠薬の副作用特性に関する研究 (2) 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群に対するN-CPAP(経鼻的持続陽圧呼吸)治療コンプライアンスの向上に関する研究 (3) 活動計を用いた慢性精神分裂病生活療法導入例に関する精神生理・時間生物学的研究 (4) 活動計を用いた精神性理不眠症に対する認知行動療法の治療効果に関する研究

V. 老年精神医学

本年度は、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の二次調査を行った。神経生理学研究として、スイスのThe Key Instituteとの共同研究である、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の覚醒水準の維

持能力を比較する研究を継続している。介護保険に関する研究として、介護時間を延長させる精神症状について検討した。また、健康老人を対象とした画像、神経心理学的検査による痴呆発症の臨床指標に関するプロスペクティブ・スタディ、および厚生労働省の委託研究である「アルツハイマー病の医療手順に関する総合的調査研究」におけるBPSDを伴うアルツハイマー型痴呆のクリティカルパス研究を継続している。

VI. 総合病院精神医学研究会

身体医学の診断や治療過程で観察される精神医学的・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。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緩和ケアの分野でも、研究されるべき課題が多い。今年度も引き続き癌センター東病院との共同研究で、心理的問題を視点に据えた研究や遺族ケアに関する研究を継続している。一方、外来うつ病患者への再発予防プログラムを継続し、わが国唯一の認知行動療法を用いた心理教育の実践が当大学で定着しつつある。先の報告ではこのプログラムのうつ病患者への早期介入の有効性が示唆され、うつ病のみならず外来患者の反響からみても有意義と思われる。一般科からのコンサルテーション件数は、外来、病棟とも年々増加しており、その重要性は高まっている。今後、緩和ケアのみならず身体疾患に伴う精神症状への治療に、チーム医療の一員として活動の場を広げ、研究を進めていく方針である。

VII. 臨床脳波学

臨床脳波学・てんかん学の研究では以前よりてんかん例を対象に薬物による脳波変化と臨床経過そして予後などを検討してきたが、本年度は新しい抗てんかん薬であるClobazamにより気分高揚をみた症例の経験から、発作に対する有効性のみならず気分安定薬としての可能性を考察した。さらにてんかん性精神病に対する非定型抗精神病薬、risperidoneの治療効果を検討し有効例の特徴について考察がなされた。また、以前から行われてきた重度知的障害を伴うてんかん例の経時的脳波変化と臨床症状との関連の研究、そしててんかん患者家族の示す感情表出についての研究の結果が本年度報告された。

VIII. 臨床心理学

今年度も心理療法の技法の向上を図るために、症

例検討を継続して行った。また精神分析的精神療法、森田療法、カウンセリングの技法についても学習を深めた。さらに、心理テストについては、人格障害を中心に研究をすすめた。日本心理臨床学会総会では、昨年に続いて自主シンポを行い、強迫に関連する病態に対する森田療法について討論し、多くの参加者を得た。こうした臨床・研究活動のみならず、研修生の教育などにも力を注いだ。

「点検・評価」

最近の国内外の動向として、生物学的研究、ことに基礎的研究が注目を浴びる中で、臨床実践を踏まえた研究が全領域において健在なのは心強い。特に、精神医学における精神病理学や精神療法学（森田療法、力動的療法）の意義が薄れる中で、わが教室のこの領域での活動はそれなりの成果を挙げていることは注目に値する。また、各方面での学会発表は盛んであった。ただし、原著論文、ことに前方位的な研究がこれまた全領域に亘って決して多くはないことは心しておく必要がある。また、臨床研究の最近の動向である臨床研究のあり方としてのEBMに基づいた研究に照らしてみたとき、わが教室の今年度の業績には数の上でも質の上でも甘さが残ることは否めないといわねばならないのである。ことに学位論文が少なかったことは反省の必要がある。指導的立場の人間は心しておかねばならないことである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakamura K. Formal discussion on Dr. Rin's paper. *Int Med J* 2002; 9(Suppl): 15-7.
- 2) Nakamura K, Kitanishi K (Jpn Women's Univ), Miyake Y (Natl Cent Neurol Psychiatr), Hashimoto K (Chofu Hashimoto Clinic), Kubota M. The neurotic versus delusional subtype of taijinkyofu-sho: Their DSM diagnoses. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 595-601.
- 3) 牛島定信. 精神医学における精神療法教育の現状と課題. *精神療法* 2002; 28: 403-9.
- 4) 中村 敬, 久保田幹子. 森田療法の効果をどう評価すべきか—慈恵医大入院症例に関する中間報告—. *森田療法会誌* 2002; 13: 45-9.
- 5) 久保田幹子. 強迫性障害の森田療法. *精神療法* 2002; 28(5): 554-61.
- 6) 塩路理恵子, 中村 敬, 牛島定信. ひきこもりからの脱却過程で四国遍路の旅に出た一例—森田療法退院後の経験—. *こころと文化* 2002; 1(2): 189-96.

- 7) 川上正憲, 増茂尚志, 中村 敬, 牛島定信. 解離症状を前景にしたバセドウ病の1症例. 臨精医 2003; 32: 81-4.
- 8) Nakayama K, Katsu H, Ando T, Nakajo R. Possible alteration of tryptophan metabolism following repeated administration of sertraline in the rat brain. *Brain Res Bull* 2003; 59(4): 293-7.
- 9) Nakayama K. Diurnal rhythm in extracellular levels of 5-hydroxyindoleacetic acid in the medial prefrontal cortex of freely moving rats: an in vivo microdialysis study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1383-8.
- 10) Miyata H, Ando K (Central Inst Exp Animals), Yanagita T. Brain regions mediating the discriminative stimulus effects of nicotine in rats. In *Cellular and Molecular Mechanisms of Drugs of Abuse*. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 965: 354-63.
- 11) 河野純子, 宮田久嗣, 柳田知司. 依存と依存症の観点からみたニコチン依存の臨床像の検討—アルコールおよび覚せい剤依存との比較—. *日神精薬理誌* 2003; 23(1): 29-42.
- 12) 中山和彦, 須江洋成, 高橋千佳子, 牛島定信. てんかん患者家族の示す感情表出の特徴—特に発作非抑制群に注目して. *てんかん研* 2003; 21(1): 3-10.
- 13) 伊藤 洋, 佐藤 幹. 不眠症治療における非薬物療法の適応と問題点. *Prog Med* 2002; 22: 1406-10.
- 14) 大淵敬太. 概日リズム睡眠障害の臨床特徴からみた分類の試み. *日本時間生物学会誌* 2002; 8: 3-15.
- 15) 山寺 亘, 大淵敬太, 小曾根基裕, 中村 敬, 伊藤洋. 2次性概日リズム睡眠障害に対する入院森田療法による治療経験. *森田療紀* 2002; 20: 28-35.
- 16) Ozone M, Itoh H, Ohbuchi K, Ohyama E, Hayashida K, Sato M, Sasaki M, Ushijima S, Tanifuji Y. The effects of flumazenil on sleepiness, task performance, and nocturnal sleep after anesthesia with midazolam. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55(3): 235-7.
- 17) 増茂尚志. 非定型抗精神薬リスペリドンの使用経験. *社精医研紀* 2002; 31(1): 27-33.
- 18) Shigeta M, Homma A (Tokyo Metropolitan Inst Gerontol). Survival and risk factors for mortality in elderly patients with dementia. *Current Opinion in Psychiatry* 2002; 15: 423-32.
- 19) 小野和哉, 頼原禎人, 呉 太善, 牛島定信. 児童思春期の精神保健医療における精神保健福祉センターの役割. *児童青年精医とその近接領域* 2003; 44(1): 63-7.
- 20) 笠原洋勇. 健常老人脳の画像追跡によるアルツハイマー型痴呆の早期発見に関する研究と薬物療法の用い方とその効果について. 第16回日本老年精神医学会・サテライトシンポジウム2—アルツハイマー病の治療; プロスペクティブな視点から. *老年精医誌* 2002; 13(5): 565-74.
- 21) 笠原洋勇. 古川はるこ老人の強迫. *最新精神医* 2002; 7: 531-6.
- 22) Nakanishi N, Nukariya K, Kasahara H, Ushijima S, Hirai K, Akechi T¹⁾, Okamura H¹⁾, Uchitomi Y¹⁾ (1Natl Cancer Cent Res Inst East). Psychological distress of family members with cancer patients in Japan. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2002; 6: 205-10.
- 23) 高梨葉子. 認知行動療法を用いたうつ病の再発予防に関する研究. *慈恵医大誌* 2002; 117: 405-17.
- 24) Tsuno N, Shigeta M, Hyoki K (Kawamuro Memorial Hospital), Kinoshita T (Kansai Med Univ), Ushijima S, Faber PL¹⁾, Lehmann D¹⁾ (1Inst Brain-Mind Res Switzerland). Spatial organization of EEG activity from alertness to sleep stage 2 in old and younger subjects. *J Sleep Res* 2002; 11: 43-51.
- 25) 高橋千佳子, 須江洋成, 中山和彦, 牛島定信. Clobazamにより気分高揚をみたてんかんの2例. *精神医* 2002; 44: 1262-3.
- 26) 須江洋成, 高橋千佳子, 中山和彦, 真柄直郎, 町田勝彦, 牛島定信. 親近感の変容のもと多彩な精神発作をみたてんかん例—意識障害との関連からの一考察—. *臨精医* 2003; 32: 311-4.
- 27) 久保田幹子. 現代的病態と不問 (Current state of Neurosis and Fumon). *日森田療会誌* 2002; 13(1): 83-8.
- 28) 久保田幹子, 中村 敬, 牛島定信. 怯えの強いひきこもり症例に対する森田療法—治療目標の段階的焦点付けのプロセス—(Morita Therapy Applied to a Case of Withdrawal with Strong Fear? The process of staged focusing in setting treatment objectives—). *日本サイコセラピー学会雑誌* 2002; 3(1): 69-74.
- 29) 上別府圭子. 母性の再考—父親から虐待を受けていた女性と母親. *精分析研* 2003; 47(1): 29-38.
- 30) 上別府圭子. 小児がんの子どもに見るPTSD—回復過程と予防的介入の試み—. *児童青年精医とその近接領域* 2003; 44(1): 49-63.
- 31) Mori M, Nakashima Y (Mitsui Memorial Hospital), Yamazaki Y¹⁾, Kurita H¹⁾ (1Univ Tokyo). Sex-role orientation, marital status and mental health in working women. *Arch Women Ment Health* 2002; 5: 161-76.

II. 総 説

- 1) 牛島定信. 強迫性障害の肛門性愛性論は今もなお有効か. 精神療法 2002; 28: 531-8.
- 2) 牛島定信. 森田療法の歴史の変遷. 精神療法 2003; 29(1): 61-9.
- 3) 中山和彦, 古賀聖名子. 抗精神病薬の忍容性-生活習慣病との関連を含めて. 臨精薬理 2002; 5(7): 985-91.
- 4) 宮田久嗣. 薬物依存. 脳と精の医 2002; 13(1): 97-107.
- 5) 小野和哉. 自己愛人格障害と PTSD. 臨精医 2002; 31: 231-5.
- 6) 小野和哉, 牛島定信. 人格障害とうつ. Mod Physician 2002; 22(9): 1087-90.
- 7) 中村 敬, 館野 歩. 神経症と強迫. 最新精神医 2002; 7: 557-63.
- 8) 伊藤 洋. 睡眠障害の社会的・経済的問題. 臨と薬物治療 2003; 22: 718-21.
- 9) 笠原洋勇. アルツハイマー型痴呆における周辺症状をどうとらえるか. クリニシアン 2002; 49(10): 53-8.
- 10) 繁田雅弘, 本間 昭. アルツハイマー型痴呆治療薬の開発動向. 特集 老年期の精神疾患に対する薬物療法: 最近の進歩. 臨精薬理 2002; 5(11): 1565-71.

III. 学会発表

- 1) Kadokura M, Matsunaga N, Okoshi H, Hijikata Y, Okawa Y, Maki N, Miyazaki H, Noguchi Y, Kaji M, Asukata I. Acute stress disorder and posttraumatic stress disorder in flight attendants following a near midair collision. 50th Annual International Congress of Aviation & Space Medicine. Sydney, Sept.
- 2) 牛島定信. (教育講演)「外来で出来る人格障害の精神療法」. 第 2 回外来精神医療学会. 東京, 7 月.
- 3) 牛島定信. (シンポジウム)「純な心再考」森田の人間理解と純な心. 第 20 回日本森田療法学会総会. 福岡, 10 月.
- 4) Ushijima S. A New Look at Morita Therapy in Japan. Chinese-Japan Medical Conference. Beijing, Nov.
- 5) Ono K, Ushijima S. Risk factor of PTSD. XII World Congress of Psychiatry. Yokohama, Aug.
- 6) Wakutsu N, Shigeta N, Tuno S, Ushijima S. Effect of family attitude on social adjustment level of chronic schizophrenics. XII World Congress of Psychiatry. Yokohama, Aug.
- 7) 中村晃士. 境界性障害の治療転機と終結をめぐって. 第 48 回日本精神分析学会. 福岡, 10 月.
- 8) Shioji R, Nakamura K, Ushijima S. A qualitative study on female cases of Taijin-kyofu-yo (social phobia). XII World Congress of Psychiatry. Yokohama, Aug.
- 9) 樋之口潤一郎, 館野 歩, 中村 敬, 牛島定信. 性格因性の抑うつ症状に入院森田療法を施行した 1 例. 第 20 回日本森田療法学会. 福岡, 10 月.
- 10) 鹿島直之, 中村 敬, 牛島定信. 森田療法の治癒機転についての研究. 第 20 回日本森田療法学会. 福岡, 10 月.
- 11) Nakayama K, Ushijima S. Effects of paroxetine on cetracellular serotonin and dopamine levels in the prefrontal cortex. 15th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP). Barcelona, Oct.
- 12) Miyata H, Kono J, Katsu H, Ushijima S, Yanagita T, Miyasato K (St. Marianna Univ), Fukui K (Kyoto Pref Univ Med), Igawa G. (Symposium) Psychotoxic manifestations with nicotine and other drugs. XII World Congress of Psychiatry. Yokohama, Aug.
- 13) 佐藤 幹, 大淵敬太, 山寺 亘, 伊藤 洋, その他精神性理性不眠症における主観的睡眠感と客観的睡眠内容の関係について. 第 27 回日本睡眠学会. 仙台, 5 月.
- 14) 林田健一, 山寺 亘, 佐藤 幹, 小曾根基裕. 睡眠時無呼吸症候群に対する SSRI の効果. 第 27 回日本睡眠学会. 仙台, 5 月.
- 15) 小曾根基裕. (シンポジウム)女性の精神生理性不眠. 第 18 回不眠研究会. 東京, 5 月.
- 16) Kada H, Hashidume T, Kobayashi M (Tokyo Metropolitan Inst Gerontol), Ohtaki N (Shonan Hospital), Kasahara H, Ushijima S. MR study of the brain in aged volunteers: Relation between MR findings and memory tests. International Psychogeriatric Association Asia Pacific Regional Meeting 2002. Hong Kong, Oct.
- 17) Hashidume T, Nakanishi T, Takanashi Y, Saito H, Kasahara H, Ushijima S. The efficacy of Donepezil in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. International Psychogeriatric Association Asia Pacific Regional Meeting 2002. Hong Kong, Oct.
- 18) Takahashi C, Yamamoto T (The Ashikawa Junior College of Nursing), Sue H, Nakano H (Shonan Hospital), Nakayama K, Ushijima S. Chronological Changes in EEG in Patients with Mental Retardation. The 12th World Congress of Psychiatry. Yokohama, Aug.
- 19) 久保田幹子. (セミナー)森田療法の治療効果に関する検討—第二報—. 第 20 回森田療法学会. 福岡, 10 月.

- 20) 森 美加, 職場のメンタルヘルスにおける性役割その2—不況下での業務改革の影響—, 第9回日本産業精神保健学会, 東京, 6月。

IV. 著 書

- 1) 和久津里行, 牛島定信, 人格障害と自殺企図, 樋口輝彦 編, 自殺企図 その病理と予防・管理, 大阪: 永井書店; 2003. p. 72-81.
- 2) 中村 敬, 精神療法のポイント, 上島国利, 中根允文 編, パニック障害治療のストラテジー, 東京: 先端医学社; 2002. p. 118-28.
- 3) 舘野 歩, 中村 敬, 牛島定信, Fluvoxamine と森田療法を併用し軽快した強迫性障害の一症例, 上島国利, 田代信雄 編, 強迫性障害の研究(3), 東京: 星和書店; 2002. p. 43-9.
- 4) 伊藤 洋, 不眠症, 内山 真 編, 睡眠障害の対応と治療ガイドライン, 東京: じほう; 2002. p. 134-7.

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	小児血液腫瘍学・輸血学 (輸血部へ出向)
教 授: 伊藤 文之	先天代謝異常・小児内分泌学
助教授: 臼井 信男	小児腎臓病学
助教授: 藤沢 康司	小児血液腫瘍学
助教授: 大橋 十也	先天代謝異常 (DNA 研に出向)
助教授: 井田 博幸	先天代謝異常
助教授: 所 敏治	先天代謝異常
講 師: 玉置 尚司	小児感染免疫学
講 師: 及川 剛	小児腎臓病学
講 師: 和田 靖之	小児感染免疫学
講 師: 勝沼 俊雄	小児アレルギー学
講 師: 浦島 充佳	小児腫瘍学・臨床疫学 (臨床研究計画室へ出向)
講 師: 宮田 市郎	小児内分泌学
講 師: 有田 二郎	小児神経学
講 師: 林 良寛	新生児学

研 究 概 要

I. 代謝研究班

代謝研究班は, (1) 遺伝子治療に関する研究 (2) 先天代謝異常症に関する研究 (3) 臨床遺伝に関する研究 (4) 内分泌疾患に関する研究 (5) 消化器疾患に関する研究の主要テーマについて研究を進めている。遺伝子治療についてはアデノウイルスを用いて中枢神経系への遺伝子導入に成功するとともに, 出生前の遺伝子導入にも成功した。先天代謝異常症に関してはクラッペ病のシュワン細胞の細胞株の樹立を行い, またニーマンピック病の細胞株における放射線によるアポトーシスを証明した。臨床遺伝に関しては Rubinstein-Taybi 症候群における臨床症状の特徴について報告した。内分泌疾患については CRF2 α 受容体の分布及び機能解析を行うと共に, 血清 GLP-2 の血中濃度の各小児期における濃度を測定しその特徴を明らかにした。消化器疾患に関してはヘリコバクター感染症の小児期における特徴を明らかにした。これらの研究は慈恵医大 DNA 研究所, 神奈川こども病院, 日本小児科学会消化器研究グループとの多施設共同研究により行われた。

II. 神経班

後天性脳障害のリハビリテーションに関して、びまん性軸索損傷による後天性脳障害の症例を中心に高次脳機能障害の予後の指標とその問題点を臨床的に検討した。受傷原因は全例交通事故だった。後遺症として身体障害（失調5例、片麻痺4例、脊髄損傷2例）が10例に、精神障害（高次脳機能障害12例、精神遅滞3例など）が全例に認められた。知能指数と機能的自立度（FIMスコア）による機能の経時的評価を中心に検討した。受傷後1年間で知能指数とFIMスコアの両者は急速に回復し、最終評価時ではIQは平均81.8、FIMスコアは平均104となっていた。退院後の学校生活では全例で記憶障害や注意集中困難などの問題がみられ、4例では移動面の問題が明らかとなり校舎の改造・補習・リハビリテーション訓練などの対応がなされていた。びまん性軸索損傷の小児を支援するにあたっては高次脳機能障害を考慮に入れたプログラムに基づく教育を家庭・リハビリテーションセンター・学校の連携が大切であると考えられた。またてんかんに関してはWest症候群の大脳病変について検討し、脳の発達の観点から後頭葉の病変がその発症において重要な役割を持っていることが示唆された。後天性脳障害のリハビリテーションに関して、急性脳症による後天性脳障害の症例を中心に予後の指標とその問題点を臨床的に検討した。リハビリテーションの内容、機能的自立度（FIM）による機能の経時的評価を比較検討では既往歴、発症状況は全群間に有意差を認めなかったが、入院リハビリテーション期間は重症度に応じ長くなっていた。またFIMによる機能評価はリハに有用であった。さらにリハビリテーションの評価を行う上でその基礎的な検討方法のひとつとして多面的な歩行解析を行った。その結果、成人の歩行で認められる下肢運動パターンは2歳以降の対象でほぼ全例で認められ、下肢各関節の関連も全例で成人と同様の形態を呈した。幼児期の歩行において、下肢の運動パターンは2歳児ですでに完成しているが、バランス保持能力や移動能力は未だ発達の途上にあると考えられた。

III. アレルギー班

アレルギー疾患の病態を解明し新たな治療戦略を開発するための遺伝子研究が、1998年から国立小児病院、国立小児医療研究センター、Genox創薬研究所、および当研究班で本格的に行われた。臨床検体を対象とした研究であるため、相当の時間を要したが、2002年頃より論文として実り始めた。それ以外

では、アトピー性皮膚炎や予防接種などに関する論文が発表された。臨床に軸足を置きながらも、先端の基礎的テクニックによってアレルギー疾患の病態を解明しようとする努力を続けている。

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) multi-detector row CT scanによる先天性心疾患の画像診断の研究、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) 先天性心疾患児における呼吸機能の評価、6) 学校心臓検診で発見される不整脈の管理、予後についての研究、7) 川崎病の疫学、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. 血液研究班

目下の当研究班の研究テーマは、(1) 特発性血小板減少性紫斑病（以下ITP）の臨床病態の研究、(2) ITPにおける自己抗体産生機構の解明、(3) 慢性化など小児ITPの持続・増悪におけるヘリコバクター感染の役割、(4) 治療成績向上のためのガイドライン作りへ向けた治療法の検討、(5) 全国規模のITP疫学調査、(6) 悪性腫瘍の臨床病態の研究、(7) 新規治療への基礎研究を主体に研究を行っている。

ITPでは、臨床病態の疫学調査に基づいて暫定治療ガイドラインを発刊し、この検証が行われた。この結果、血小板著減のITPで、免疫グロブリン療法（IVIg）を初めとする積極治療が如何に高率に導入されているかが明らかとなり、今後のminimal essential treatmentの確立が課題となっている。一方、これらの結果をもとに全国レベルのopinion-based guidelineが現在策定されつつあり、これに参画している。基礎的研究では、ITP血清中にTPO依存性巨核球造血抑制因子が証明され、一方でITPリンパ球中に自己抗体産生クローンを検出することに成功した。これによりITPの血小板減少機序における血小板産生・破壊消費など多因子の関与が明らかになった。

悪性腫瘍の研究では、眼球内網膜芽細胞腫に対す

る眼球温存を目的とした化学療法の有効性の研究が進行している。眼球内網膜芽細胞腫患者に対する全身化学療法と局所療法の併用療法が、放射線照射を回避して眼球を温存するために有効であるかどうかを検証するために、臨床研究を行ってきた。これは国立がんセンター眼科との共同研究である。本年はこれまでの9例に加え4例の患者が新たに加わった。化学療法が初期治療として行われた場合には、全眼球が、後に行われた局所療法のみで温存可能であった。化学療法と局所療法の併用療法は、症例により眼球内網膜芽細胞腫患者の有効な眼球温存療法となりうる可能性がある。

「点検・評価」

代謝研究班では、広範な研究分野について研究を行い多数の英文原著を発表したことは評価に値すると思われる。神経研究班では、小児の後天性脳障害のリハビリテーションに関して臨床的観点から広く検討し、関連各学会で多数の発表を行い論文にできた。これに対し他分野での業績は極めて乏しく、今後の進展が期待される。アレルギー研究班での原著論文の多くは、従来、国立成育医療センター研究所にて斎藤博久客員教授の指導のもと行われたものであった。同研究所とコラボレーした臨床研究への積極的取り組みが期待され、進行中である。循環研究班は、日常臨床に迫れることが多く、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。血液研究班でも、多数の悪性腫瘍患児を抱え、診療に昼夜を分かたず奮励しており、優秀な臨床・基礎研究を如何に早く確実に紙上発表するかが課題である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Eto Y, Ohashi T. Novel treatment for neuronopathic lysosomal storage diseases-cell therapy/gene therapy. *Curr Mol Med* 2002; 21(1) : 83-9.
- 2) Kurosawa K, Kawame H, Ochiai Y, Nakashima M, Tohma T, Ohashi H. Patellar dislocation in Kabuki make-up syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 108 : 160-3.
- 3) Kurosawa K, Masuno M, Tachibana K, Imazumi K, Matuo M, Kuroki Y. Premature thelarche in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 109 : 72-3.
- 4) Hakuba N, Watabe K, Hyodo J, Ohashi T, Eto Y, Taniguchi M, Yang L, Tanaka J, Hata R, Gyo K. Adenovirus-mediated overexpression of a gene prevents hearing loss and progressive inner hair cell loss after transient cochlear ischemia in gerbils. *Gene Ther* 2003; 10 : 426-33.
- 5) Mikami T, Takahashi T, Ishida A, Minamiya Y, Ida H, Takada G. Signaling pathway for radiation-induced apoptosis in the lymphoblasts from neuronopathic (type A) and non-neuronopathic (type B) forms of Niemann-Pick disease. *J Neurol Sci* 2002; 199 : 39-43.
- 6) Sherman P, Czinn S, Drumm B, Gottrand F, Kawakami E, Madrazo A, Oderda G, Seo J-K, Sullivan P, Toyoda S, Weaver L, Wu T-C. Helicobacter pylori infection in children and adolescents. Working Group Report of the first World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(Suppl. 2) : S128-33.
- 7) Taneike I, Goshi S, Tamura Y, Wakisaka-Saito N, Matsumori N, Yanase A, Shimizu T, Yamashiro Y, Toyoda S, Yamamoto T. Emergence of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori (CRHP) with a high prevalence in children compared with their parents. *Helicobacter* 2002; 7 : 297-305.
- 8) Hashida R, Ogawa K, Miyagawa M, Sugita Y, Takahashi E, Nagasu T, Katsunuma T, Akasawa A, Tsujimoto G, Matsumoto K, Saito H. Analysis of gene expression in peripheral blood eosinophils from patients with atopic dermatitis by differential display. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131 (suppl. 1) : 26-33.
- 9) Matsumoto Y, Oshida T, Obayashi I, Imai Y, Matsui K, Yoshida NL, Nagata N, Ogawa K, Obayashi M, Kashiwabara T, Gunji S, Nagasu T, Sugita Y, Tanaka T, Tsujimoto G, Katsunuma T, Akasawa A, Saito H. Identification of highly expressed genes in peripheral blood T cells from patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129(4) : 327-40.
- 10) Nomura I, Katsunuma T, Tomikawa M, Shibata A, Kawahara H, Ohya Y, Abe J, Saito H, Akasawa A. Hypoproteinemia in severe childhood atopic dermatitis: a serious complication. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(4) : 287-94.
- 11) Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R. Studies of magnesium in congenital long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2002; 23 : 41-8.
- 12) Hishitani T, Ogawa K, Hoshino K, Shimizu M,

- Kishimoto H. Sudden death due to dissecting aortic aneurysm in an adolescent without any underlying disease. *Pediatr Int* 2002; 44: 693-4.
- 13) Uehara R, Suzuki H, Kurokawa N, Urashima T, Fujiwara M, Matoba M, Eto Y. Novel nonsense mutation of the BMPRII gene in a Japanese patient with familial primary pulmonary hypertension. *Pediatr Int* 2002; 44: 433-5.
- 14) Tanaka M, Kamijo T, Koike K, Ueno I, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Sakashita K, Komiyama A, Fujisawa K. Specific autoantibodies to platelet glycoproteins in Epstein-Barr virus-associated immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2003; 78: 168-70.
- 15) Akiyama M, Wada Y, Ando K, Miyata I, Usui N, Tanaka H, Inoue K, Eto Y. 11-year-old boy with sarcoidosis and generalized brawny induration of muscle. *Pediatr Int* 2002; 44(1): 93-7.
- 16) Akiyama M, Yamada O, Kanda N, Akita S, Kawano T, Ohno T, Mizoguchi H, Eto Y, Anderson KC, Yamada H. Telomerase overexpression in K562 leukemia cells protects against apoptosis by serum deprivation and double-stranded DNA break inducing agents, but not against DNA synthesis inhibitors. *Cancer Lett* 2002; 178(2): 187-97.
- 17) Urashima T, Hishitani T, Hoshino K, Ogawa K. Spontaneous closure of a ductus arteriosus aneurysm in a neonate. *Jikeikai Med J* 2002; 49: 55-8.
- 18) Kobayashi H, Fujisawa K, Saito Y, Kamijo M, Oshima S, Kubo M, Eto Y, Monma C, Kitamura M. A botulism case of a 12-year-old girl caused by intestinal colonization of clostridium botulinum type Ab. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56: 73-4.
- 19) 津田 隆, 井田博幸, 大橋十也, 衛藤義勝. マウス抗 ceramide trihexoside monoclonal 抗体と ELISA システムを用いた Fabry 病のスクリーニング. *日マス・スクリーニング会誌* 2002; 12(3): 29-32.
- 20) 宮田市郎, 茶木茂之, 奥山 茂, 稲上 正. CRF2 α 受容体 isoform (CRF2 α -tr) の脳内組織分布と amygdala での生理的機能に関する検討. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2002; 13: 27-34.
- 21) 吉川秀樹. 健常成人・小児における血清 GLP-2 濃度の測定およびその生理的意義に関する検討. *ホルモンと臨* 2002; 50(12): 1209-12.
- 22) 有田二郎, 富川盛光, 松島 宏, 衛藤義勝, 森川建基. 律動性速波を呈した Mollaret 髄膜炎の 1 例. *脳と発達* 2003; 35: 239-42.
- 23) 栗原まな, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 小児びまん性軸索損傷-高次脳機能障害の予後と問題点-. *リハ医* 2002; 39: 648-54.
- 24) 栗原まな. 被虐待児症候群-頭部外傷を伴った症例の検討-. *神経外傷* 2002; 25: 78-81.
- 25) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 急性脳炎・脳症: リハビリテーションの実際と在宅支援. *日小児会誌* 2002; 106: 1421-6.
- 26) 浜野晋一郎, 田中 学, 望月美佳, 杉山延喜, 奈良隆寛, 小熊栄二, 衛藤義勝. West 症候群 144 例の頭部 CT, MRI から見た大脳病変分布の特徴. *日小児会誌* 2002; 106: 1235-40.
- 27) 望月美佳, 浜野晋一郎, 大島早希子, 奈良隆寛, 田中 学, 杉山延喜, 衛藤義勝. Paroxysmal tonic upgaze of childhood の 1 例. *脳と発達* 2002; 34: 353-6.
- 28) 小川 潔, 浦島 崇, 小野 博, 菱谷 隆, 星野健司, 大橋博文. 22q11.2 欠失を伴う先天性心疾患児における免疫能の検討. *日小児循環器会誌* 2002; 18: 2-8.
- 29) 酒井道生, 白幡 聡, 赤塚順一, 藤沢康司, 大川洋二, 小西省三郎, 別所文雄, 宮崎澄雄. 小児特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした抗リン脂質抗体の検討. *臨血* 2002; 43: 821-7.
- 30) 加藤陽子, 櫻井 謙, 湯坐有希, 柳澤隆昭, 内山浩志, 星 順隆, 衛藤義勝, 敷島敬悟, 金子昭博. 網膜芽細胞腫に対する眼球温存のための全身化学療法の有効性. *小児がん* 2002; 39: 518-21.

II. 総 説

- 1) 衛藤義勝. 小児科学, 小児病院の起源と我が国の小児医療. *小児診療* 2002; 65(6): 873.
- 2) 衛藤義勝. 先天性代謝異常症. *医事新報* 2002; 4062: 43-9.
- 3) 豊田 茂. こどものへリコバクター・ピロリ感染症. *感染症* 2002; 32: 182-7.
- 4) 井田博幸. ゴーシェ病. *生活教育* 2002; 46: 64-5.
- 5) 井田博幸. 先天性代謝異常症のガイドライン. *小児臨* 2002; 55: 1236-42.
- 6) 中江陽一郎. 小児の歩行の発達. *小児科* 2002; 43: 511-7.
- 7) 浜野晋一郎. てんかんの治療の原則. *MEDICAL REHABILITATION* 2002; 24: 49-56.
- 8) 勝沼俊雄. 小児気管支喘息と副鼻腔炎. *アレルギー免疫* 2002; 10: 38-41.
- 9) 藤沢康司. 特発性血小板減少性紫斑病の基礎と臨床. *日本小児血液会誌* 2002; 16: 109-22.
- 10) 藤沢康司. 小児 ITP の特性と治療・生活管理. *日臨* 2003; 61: 621-7.

III. 学会発表

- 1) Tajiri H, Atsushi Sawada, Shigeru Toyoda, Takahata N. H. pylori infection and Pediatrics;

- Growth Disorder. The 2nd Annual Conference of Korea-Japan Joint Meeting on Helicobacter Infection. Nikko, June.
- 2) 宮田市郎, 茶木茂之, 奥山 茂, 稲上 正. CRF2 α 受容体 isoform (CRF2 α -tr) の脳内組織分布と amygdala での生理的機能に関する検討. 第 13 回 CRF・ACTH 研究会. 東京, 3月.
 - 3) 宮田市郎, 吉川秀樹, 衛藤義勝. 下垂体に形態学的異常を認めた高身長男児例における内分泌学的検討. 第 75 回日本内分泌学会学術総会. 大阪, 6月.
 - 4) 黒澤健司, 岩城明子, 松尾真理, 今泉 清, 岡本伸彦, 山下純正, 岩本弘子, 井上 健, 黒木良和. Pelizaeus-Merzbacher 病の 4 家系. 第 42 回日本先天異常学会学術集会. 浜松, 7月.
 - 5) 小林正久. 慢性透析男性患者における Fabry 病のスクリーニングについての研究. 第 45 回日本先天代謝異常学会. 神戸, 11月.
 - 6) 田嶋朝子. 日本人ゴーシェ病遺伝子変異についての検討. 第 105 回日本小児科学会学術集会. 名古屋, 4月.
 - 7) 吉川秀樹. 小児における血清 GLP-2 濃度の測定およびその生理的意義に関する検討. 第 105 回日本小児科学会学術集会. 名古屋, 4月.
 - 8) 櫻井 謙, 飯塚佐代子, 沈 勁松, 大橋十也, 衛藤義勝. ムコ多糖症 VII (MPS VII) の骨髄間葉系幹細胞を用いた治療法の開発. 第 1 回日本再生医療学会. 京都, 4月.
 - 9) Arita J, Tomikawa M, Matsushima H, Eto Y, Morikawa T. Rhythmic fast activity on EEG in a patient with Mollaret meningitis. Joint Congress of The 9th International Child Neurology Congress and The 7th Asian & Oceanian congress of Child Neurology. Beijing, Sept.
 - 10) 中江陽一郎, 栗原まな, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん (BCECT) における知的能力の検討. 第 44 回日本小児神経学会総会. 仙台, 6月.
 - 11) 富川盛光, 有田二郎, 勝沼俊雄, 宮田市郎, 松島 宏, 衛藤義勝, 石川晴美, 埜中征哉. 極めて希な表現型と遺伝子変異を呈したベータ-sarcoglycanopathy の兄弟例. 第 105 回日本小児科学会総会. 名古屋, 4月.
 - 12) 浜野晋一郎. ミダゾラム治療の実際. 第 44 回日本小児神経学会. 仙台, 6月.
 - 13) Katsunuma T, Kawahara H, Yuki K, Nakajima T, Saito H. Production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by airway fibroblast and suppression by glucocorticoid. 98th ATS. Atlanta, May.
 - 14) 勝沼俊雄. 小児期における軽症喘息の問題点とその対応. 第 52 回日本アレルギー学会. 横浜, 11月.
 - 15) 小川 潔, 浦島 崇, 小野 博, 菱谷 隆, 星野健司, 井上天宏, 黄 義浩, 儀武路雄, 中村 譲. フォンタン手術後の ANP の中長期的推移について. 第 38 回日本小児循環器学会. 東京, 7月.
 - 16) 浦島 崇, 小野 博, 菱谷 隆, 星野健司, 小川 潔. 心不全症状を呈した小児に対する Angiotensin II Receptor Blocker の使用経験. 第 105 回日本小児科学会総会. 名古屋, 4月.
 - 17) 藤沢康司. (ワークショップ) Common disease 治療の標準化. 小児 ITP 治療の標準化に向けた想定患者による治療方針アンケート調査. 第 105 回日本小児科学会総会. 名古屋, 4月.
 - 18) 藤沢康司. (教育講演) 小児期 ITP の治一最近の動向一. 第 44 回日本小児血液学会. 東京, 10月.
 - 19) Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A, Miyazaki S, Akatsuka J. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly-diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. Japan China Medical Congress. Beijing, Oct.

IV. 著 書

- 1) 豊田 茂. 消化器の発生. 白木和夫, 前川喜平 監修. 小児科学. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2002. p. 983-6.
- 2) 井田博幸. Gaucher 病. 白木和夫, 前川喜平 監修. 小児科学. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2002. p. 313-5.
- 3) 小川 潔. 心臓の発生と胎児・新生児循環. 白木和夫, 前川喜平 監修. 小児科学. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2002. p. 904-6.
- 4) 藤沢康司. 特発性血小板減少性紫斑病. 月本一郎編. 小児血液・腫瘍疾患治療プロトコル集. 東京: 医薬ジャーナル社; 2003. p. 223-34.

V. その他

- 1) 豊田 茂. 小児消化器疾患における適応外使用医薬品の用量・用法の確立に関する研究. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業 小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究 平成 14 年度研究報告書 2002; 297-303.

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
講師：太田 有史	神経線維腫症

研究概要

I. 神経線維腫症

神経線維腫症1 (NF1) 患者に生じるびまん性神経線維腫には NF1 遺伝子両アレルの不活化が報告されており、悪性転化には未知の遺伝子変異が予想される。常染色体の長短腕の遠位端近傍に tetra-nucleotide marker を設定し、悪性末梢神経鞘腫瘍とびまん性神経線維腫の血液・腫瘍の DNA における両アレルのピークを Genotyper Software を用いて比較検討した。びまん性神経線維腫では LOH は認められず、アレル不均等もあまり認められなかった。よってびまん性神経線維腫はなんらかの悪性転化の引き金がひかれるまでは、比較的安定な腫瘍であると考えた。対照的に MPNST ではアレル不均等、LOH の確率が増加しており、この Genome-wide genotype analysis が悪性転化の早期発見にも有効である可能性が示唆された。

II. ヘルペスウイルス感染症

性器ヘルペスは感染症サーベイランスによると近年急激に増加しており、特に女性において著しい。我々は、性器ヘルペスの撲滅に現在取り組んでいる。女性ホルモンと性器ヘルペス罹患の関係を検索するために BALB/c マウスに女性ホルモン投与により、プロゲステロン期およびエストロゲン期にさせ、両群各 30 匹に単純ヘルペスウイルスを 1×10^5 PFU 経腔的に感染させた。エストロゲン期のマウスは全例生存したが、プロゲステロン期のマウスの場合 11 匹 (37%) が死亡し、女性の場合妊娠中や生理前が単純ヘルペスウイルス感染症に対して重症化しやすいことが示唆された。また、抗ウイルス薬のバルトレックスをウイルス接種 1 時間前にマウスに 40 mg/kg 投与しても、単純ヘルペスウイルスの感染とウイルスの潜伏を抑制できなかった。

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抗原提示能を調べるために、末梢血単核球を IL-4, GM-CSF 存在下に培養し、樹状細胞に分化させた。この樹状細胞を DNCB, LPS で刺激し、活性化が起きるかどうかを調べた。その結果健康人由来の樹状細胞との間に差は認められなかった。さらに、この樹状細胞をバキュロウイルスの発現系を利用して作製した HPV5 型のウイルス様粒子で刺激し、活性化が起きるかどうか検討中である。

IV. 光線過敏症

光線過敏症専門外来で経験した光線増悪性疾患のひとつとして、日光曝露部に一致して高度の発疹が生じた Stevens-Johnson 症候群について Paris での国際皮膚科学会で報告した。わが国における光線過敏症や薬剤性光線過敏症の実態についてまとめ、ふたつの国際学会のシンポジウムで報告した。薬剤性光線過敏症の原因薬として NSAID のケトプロフェン貼布剤の頻度が急激に高くなっているのに注意を喚起した。抗癌剤であるダカルバジンによる光線過敏型薬疹の 1 例について、作用波長、過敏性の経過などについて詳細に検討し報告した。日焼け後にしばしば使用されるブフェキサマク含有スプレーによる重症の接触皮膚炎について論文発表した。紫外線の有害性についてインターネット、新聞、TV などを通じて一般への啓発を行うと共に、光線過敏症患者向けのサンスクリーン剤の開発を行った。

V. パッチテスト

本年度は急性腎不全を併発した重症型薬疹の症例を経験し報告した。パッチテストが陽性であったことから、カルバマゼピン (テグレート®) が原因薬剤と考えた。発熱や肝機能障害をきたし、初診時、Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) を考えたが、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) の抗体価の上昇は認めなかった。また、ベリチーム® を内服後発疹が生じた症例では、ベリチーム® のパッチテストが陽性であったことより、ベリチーム® による薬疹と考えた。しかし、健常コントロールでも陽性反応が生じ、消化酵素薬のパッチテストは試薬そのものが刺激反応を生じ易いということが判明した。その他、点眼薬に含有される塩化ベンザルコニウムによる接触皮膚炎の症例を経験し報告した。

VI. アトピー性皮膚炎

近年、アトピー性皮膚炎の発症、増悪に精神的ストレスが関与していることが指摘されている。当科ではEBMに則った適正な薬物療法に、詳細な問診と傾聴を主体とした心身学的アプローチを加えた全人的な治療を行っている。また入院治療も積極的に行っている。アトピー性皮膚炎に対する心身医学的治療の一環として、患者教育を目的とした講義と、患者によるグループ治療を行う「アトピー性皮膚炎フォーラム」を毎月開催している (<http://atopy.com>)。毎回10人前後の患者、家族が参加し、活発な意見交換が交わされている。

新しい治療薬の開発として成人アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服ならびに小児アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス外用薬の第Ⅲ相臨床試験を実施した。また全国規模のアトピー性皮膚炎QOL調査も行った。

VII. 乾癬

乾癬治療の選択肢が増えつつあり、内服療法としてシクロスポリン、エトレチネートがあり、さらに紫外線療法や外用療法として従来より行われていたステロイド外用剤に替わり近年様々な活性型ビタミンD3製剤が使われるようになった。しかし、それらの適応には患者をめぐる身体的、社会的、経済的要因を考慮した治療が求められ、専門外来において患者との対話を重点に置いた診療を行っている。また、乾癬患者を対象として年に2回、東京地区乾癬学習懇談会を開催している。

VIII. 皮膚悪性腫瘍

皮膚に生ずる悪性腫瘍の術前・術後管理を総合的に行った。2002年4月から2003年3月における、悪性黒色腫の新規登録数は男5、女3、計8例であった。手術は7例で施行し、その2例でリンパ節郭清を行った。原発部位は足底3、背部2、足背1、顔1、不明1例。切除標本での腫瘍の厚さは、1mm以下3、1mm～2mm 3、4mm以上1例でリンパ節転移が1例でみられた。Stage 0は2、Stage IAは1、Stage IBは3、Stage IIIAは1、Stage IVは2例で、死亡例はStage IVの2例であった。その他、乳房外Paget病、有棘細胞癌、基底細胞癌などの手術も多数行い、特異な症例について報告した。

IX. レーザー治療

Q-スイッチルビーレーザーは太田母斑、日光黒子、雀卵斑に対しては治療成績が良かった。扁平母

斑に対しては、再発する例や、色調が改善されない例も多く、あまり治療成績は良くなかった。

パルス色素レーザーは単純性血管腫や莓状血管腫に対して有効であるが、単純性血管腫では、病型、病変部位、治療開始年齢などで治療成績が異なり、若年者の顔面、頸部にあるもので治療効果が高かった。莓状血管腫においては、生後半年以内に早期に治療を始めることによって腫瘤の増大を抑え、色調も薄くすることが可能であった。

ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは短時間に表在性隆起性病変を均一な深さで蒸散でき、脂漏性角化症、日光角化症、汗管腫などに対し高い治療効果が得られた。

「点検・評価」

神経線維腫症に関しては当科における専門性の周知により、これまで以上に多くの患者が受診し、遺伝相談も積極的に行っている。基礎研究ではびまん性神経線維腫から発症すると考えられる悪性末梢神経鞘腫瘍について遺伝子異常を検索した。その結果アレル不均等やLOHが高頻度に検出されたが遺伝子異常の部位に一定の傾向はみられなかった。

ヘルペスウイルスの基礎研究ではマウスを用いた単純ヘルペス感染モデルを確立し、女性ホルモンとの関係を明らかにしたことが評価される。臨床研究ではアシクロビルの低用量持続投与療法による生殖器ヘルペスの再発予防が患者QOL維持の観点から注目される。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症の研究では、疣贅状表皮発育異常症患者の樹状細胞機能に関する研究を行い、ネガティブデータではあるが、新しい知見が得られた。今後は樹状細胞を用いた免疫療法の応用が期待される。

光線過敏症では特異な症例における検討をもとに光線増悪性疾患の機序解明が期待される。また、紫外線の有害性について社会的啓発を様々なメディアを用いて積極的に行ったことは、高齢化社会における光発癌予防において有意義である。

パッチテスト専門外来では生命の危険を伴う食物によるアナフィラキシーの原因追及を積極的に行い、また市販薬にも使用されるブフェキサマクによる重症の接触皮膚炎例を積極的に検索し、その安易な使用に警鐘を鳴らしたことや、眼鏡の先セルによる接触皮膚炎のアレルゲンを検討したことは社会的に意義深い。

臨床面では心身医学的配慮をした日常診療の普及に努め、本学独自の患者の会を中心に息の長い活動

を行っていることが評価される。また、シクロスボリン内服、小児に対するタクロリムス外用の臨床治験も行っており、診療の場への導入が期待される。

乾癬外来では各治療法の得失を考慮し、患者のQOLを維持する治療計画確立のための臨床研究を行う必要がある。乾癬患者を対象に学習懇談会を開催したが、今後の継続が期待される。

皮膚悪性腫瘍に関する臨床研究では、樹状細胞とIL-12を用いた免疫療法の研究に積極的に参加しており、その成果が期待される。手術症例も相変わらず多く、メラノーマ、乳房外Paget病について国内でも屈指の経験例を有する。

レーザー治療外来では、数種類のレーザー機器を用いて多数の症例を治療している。蓄積されたデータをもとに適切な時期に適切な機器で治療を行えるようになってきている。さらにその治療成績を更に向上させるべく臨床研究を行っていく必要がある。

全体として、皮膚疾患に関する広範な臨床的、基礎的研究が進行していることが特徴である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ito H, Sommer MH¹⁾, Zerboni L¹⁾, He H¹⁾, Boucaud D¹⁾, Hay J¹⁾, Ruyechan W¹⁾, Arvin AM¹⁾ (¹⁾Stanford Univ). Promoter Sequences of Varicella-Zoster Virus Glycoprotein I Targeted by Cellular Transactivating Factors Spland USF Determine Virulence in Skin and T Cells in SCIDhu Mice In Vivo. *J Virol* 2003; 77: 489-98.
- 2) Yanaba K, Ito M, Sasaki H, Inoue M, Nobeyama Y, Yonemoto H, Ishiji T, Kamide R, Niimura M. A case of febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease requiring debridement of necrotic skin and epidermal autograft. *Br J Dermatol* 2002; 147(6): 1249-53.
- 3) Moffat J¹⁾, Ito H, Taylor S¹⁾, Sommer M¹⁾, Cohen J¹⁾, Arvin AM¹⁾ (¹⁾Stanford Univ). Glycoprotein I of varicella-zoster virus is an essential virulence factor in skin and T lymphocytes. *J Virol* 2002; 76: 8468-71.
- 4) Matsuo K, Honda M, Shiraki K (Toyama Med Pharm Univ). Role of Neutralizing Antibody in the Pathogenesis of Zoster and the Correlation of Severity with Anti-gE: gI Antibody Response. *J Dermatol* 2003; 30: 109-15.
- 5) 本田まりこ. 頻繁に再発する単純ヘルペスの治療に抗ウイルス薬内服は有効か?. *Visual Dermatol* 2003; 2(3): 284-5.
- 6) 相原良子, 岡野由利 (コスモステクニカルセンター), 赤松浩彦¹⁾, 松永佳世子¹⁾ (藤田保衛大), 相澤浩. 尋常性痤瘡の発症機序における dehydroepiandrosterone の関与について. *日皮会誌* 2003; 113(1): 1-8.
- 7) 石地尚興. 陰部伝染性軟属腫. *Visual Dermatol* 2002; 1(9): 976-7.
- 8) 石地尚興. 単純性疱疹: 陰部. *Visual Dermatol* 2003; 2(2): 118-9.
- 9) 石地尚興. 単純性疱疹: 口唇. *Visual Dermatol* 2003; 2(2): 116-7.
- 10) 伊藤寿啓, 新村真人, 石氏道夫. 前頭髮際部に生じた成人型の横紋筋腫. *皮膚診療* 2002; 24(5): 525-8.
- 11) 井上奈津彦. アトピー性皮膚炎の経時的管理: 生活指導を中心に. *臨と薬物治療* 2002; 21(7): 671-4.
- 12) 岩屋聖子, 上出良一, 新村真人. サンバーン後に使用した bufexamac 含有市販スプレー薬による発熱を伴った接触皮膚炎の1例. *日皮アレルギー会誌* 2002; 10(3): 95-9.
- 13) 片山宏賢, 石地尚興, 上出良一, 新村真人. CD34 陰性であった隆起性皮膚線維肉腫. *皮膚診療* 2002; 24(5): 489-92.
- 14) 上出良一. 巨大先天性色素性母斑. *Visual Dermatol* 2002; 1(4): 452-4.
- 15) 上出良一. 光線過敏症. *Visual Dermatol* 2002; 1(2): 162-3.
- 16) 黒坂良枝, 石地尚興, 新村真人. サルコイド反応を呈した Sjögren 症候群の1例. *臨皮* 2003; 57(2): 117-20.
- 17) 佐藤香織, 長井泰樹, 草間美紀, 松下哲也, 江畑俊哉, 新村真人, 平本 淳, 茂木 真. 妊娠中に生じた成人発症 Still 病の1例. *臨皮* 2002; 56(7): 518-20.
- 18) 堀 和彦, 中田良子, 本田まりこ, 上出良一, 新村真人, 伊東秀記, 片野晴隆¹⁾, 佐多徹太郎¹⁾ (国立感染症研). Kaposi 肉腫から診断した AIDS の1例. *臨皮* 2002; 56(10): 818-20.
- 19) 山崎典子, 上出良一. 夏期痤瘡. *Visual Dermatol* 2002; 2(3): 244-5.
- 20) 黒坂良枝, 本田まり子, 新村真人. 剣創状強皮症, 尋常性白斑を合併した Sjögren 症候群の1例. *臨皮* 2003; 57(3): 262-4.
- 21) 黒坂良枝, 石地尚興, 新村真人. 男性乳癌に合併した乳房外 Paget 病の1例. *臨皮* 2003; 57(2): 122-4.
- 22) 石地尚興. 尋常性疣贅. *Visual Dermatol* 2002; 1(2): 164-5.
- 23) 川瀬正昭, 本田まりこ, 新村真人, 杉田泰之 (横浜市大), 石井則久 (国立感染症研). 在日ブラジル人日系2世にみられた類結核型ハンセン病. *臨皮* 2002; 56(13): 1188-90.

- 24) 峰咲幸哲, 岩崎琢也(長崎大), 白木公康(富山医薬大), 本田まりこ. BALB/c マウスへの単純ヘルペスウイルス 2 型臨床分離株経腔接種による神経伝播経路と脊髄炎の発症病理. 慈恵医大誌 2002; 117(6): 427-39.
- 25) 本田まりこ, 峰咲幸哲, 松尾光馬, 小松崎真, 白木公康(富山医薬大), 新村真人. 単純ヘルペスの patient-initiated therapy と suppressive therapy. 臨皮 2002; 56(5): 118-21.
- 26) 築場広一, 松本孝治, 延山嘉真, 米本広明, 石地尚興, 上出良一, 新村真人. 線維肉腫様変化を伴った隆起性皮膚線維肉腫の 1 例. 臨皮 2002; 56(10): 880-2.
- 27) 五十嵐努, 竹内紋子, 石地尚興, 上出良一, 新村真人. 隆起性皮膚線維肉腫との鑑別を要した aneurysmal fibrous histiocytoma. 臨皮 2002; 56: 965-8.
- 28) 佐藤香織, 長井泰樹, 草間美紀, 松下哲也, 江畑俊哉, 新村真人. 陰茎の潰瘍として初発した壊疽性膿皮症の 1 例. 臨皮 2002; 56(8): 610-2.
- 29) 佐藤伸一¹⁾, 長谷川稔¹⁾, 濱口儒人¹⁾, 築場広一, 竹原和彦¹⁾(¹金沢大). 全身性強皮症に合併したシェーグレン症候群に対する塩酸セビメリン(サリグレンカプセル)の臨床効果. 臨と研 2003; 80(1): 175-8.
- 30) 築場広一, 谷戸克己, 米本広明, 石地尚興, 上出良一, 新村真人. 皮膚平滑筋腫より生じたと考えられた皮膚平滑筋肉腫の 1 例. 臨皮 2003; 57(3): 310-2.

II. 総 説

- 1) Kamide R. Atopic dermatitis: Psychological care. Japan Medical Association Journal 2002; 45(11): 490-5.
- 2) 石地尚興. 尖圭コンジローム. 総合臨 2003; 52(増刊): 925-9.
- 3) 石地尚興. 梅毒血清反応. 臨床医 2002; 28: 1238-40.
- 4) 江畑俊哉. アトピー性皮膚炎の痒みについて. アレルギー科 2002; 13(5): 405-11.
- 5) 竹内常道, 新村真人. 皮膚科領域の感染症. 総合臨 2003; 52(増刊): 786-92.
- 6) 新村真人. 伝染性軟属腫. 日臨 2003; 61(増刊 2): 205-8.
- 7) 太田有史, 本田まりこ, 新村真人. 神経線維腫症(NF)1, 2(特集-皮膚疾患の分子医学). 現代医療 2002; 34(8): 159-69.
- 8) 本田まりこ, 新村真人. 帯状疱疹. 日医師会誌 2002; 128(8): 340-1.
- 9) 本田まりこ, 新村真人. 単純ヘルペスの再発. 日性感染症会誌 2002; 13(2): 6-9.
- 10) 江畑俊哉. 痒みの治療. 神経内科 2003; 58(1): 48-54.
- 11) 本田まりこ, 新村真人. 新しい抗ウイルス薬. 医の

あゆみ 2002; 201(4): 243-6.

III. 学会発表

- 1) Ebata T, Yonemoto H, Kamide R, Niimura M. Sleep disturbances in atopic dermatitis. The 20th World Congress of Dermatology. Paris, July.
- 2) Honda M, Matsuo K, Minesaki Y, Niimura M. Plasma acyclovir concentrations in renal impairment patients with herpes zoster. The 7th China-Japan Joint Meeting of Dermatology. Guangzhou, Dec.
- 3) Inoue M, Ebata T, Nagai Y, Kusama M, Yano C, Kamide R, Niimura M. Characteristics of pruritus in various itchy skin diseases. The 12th International Symposium of Itch. Tokyo, Sept.
- 4) Ito H, Arvin AM (Stanford Univ). Promoter Sequences of Varicella-Zoster Virus Glycoprotein I Targeted by Cellular Transactivating Factors Spland USF Determine Virulence in Skin and T Cells in SCIDhu Mice In Vivo. Research Conference at UCSF. San Francisco, Apr.
- 5) Kamide R. Main Photodermatoses in Japan. Consensus Meeting: Photoprotection in Japan. Paris, Dec.
- 6) Kamide R. (Symposium) Photomedicine: Drug-induced photosensitivity. The 1st Asian Conference on Photobiology. Awajishima, June.
- 7) Niimura M. (Symposium) Neurofibromatosis 1: an update. The 20th World Congress of Dermatology. Paris, July.
- 8) Ruyechan R¹⁾, Peng H¹⁾, Yang M¹⁾, He H¹⁾, Ito H, Sommer M¹⁾, Arvin A¹⁾, Hay J¹⁾(¹Stanford Univ). Physical and Functional Interaction Between the Varicella Zoster Virus IE62 Protein and Cellular Transcription Factor SP1. The 26th International Herpesvirus Workshop. Sydney, July.
- 9) Ishiji T, Takagi Y, Niimura M. Analysis of dendritic cells in patients with epidermodysplasia verruciformis. The 20th International Papillomavirus Conference. Paris, Oct.
- 10) Yanaba K, Sato S¹⁾, Takehara K¹⁾(¹Kanazawa Univ). P-selectin, E-selectin, L-selectin, and ICAM-1 Cooperatively Regulate the Development of Cutaneous Vasculitis Induced by Immune Complex Deposition. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting: New Orleans, Oct.
- 11) 相原良子, 新村真人, 岡野由利¹⁾, 正木 仁¹⁾(¹コスモステクニカルセンター), 赤松浩彦²⁾, 松永佳世子²⁾

(?藤田保衛大)。DHEA の皮脂腺に及ぼす影響について：第 2 報。第 780 回日本皮膚科学会東京地方会研究地方会。東京，3 月。

- 12) 石地尚興，高木祐子，萩原正則，五十嵐努，上出良一，新村真人，本間 定，大野典也，柳川 茂(埼玉がんセ)。悪性腫瘍に対する樹状細胞/腫瘍細胞融合細胞と rhIL-12 併用特異的免疫療法：第 1 報。第 778 回日本皮膚科学会東京地方会：研究地方会。東京，12 月。
- 13) 上出良一。アトピー性皮膚炎の治療：EBM と NBM。第 18 回日本臨床皮膚科医学会総会臨床学術大会。仙台，4 月。
- 14) 小松崎真，本田まりこ，新村真人。性器ヘルペスの無症候性排泄。第 9 回ヘルペス感染症フォーラム。小樽，8 月。
- 15) 高木祐子，新村真人，菊池哲郎，大野典也。マウス B16 メラノーマ細胞と樹状細胞との融合細胞による腫瘍免疫治療。第 778 回日本皮膚科学会東京地方会研究地方会。東京，12 月。
- 16) 本田まりこ，峰咲幸哲，松尾光馬，新村真人，斉藤宏¹⁾，立川哲也¹⁾(¹大塚製薬)。Phage display 法による単純ヘルペスウイルス 2 特異的 peptide の有用性。第 101 回日本皮膚科学会総会。熊本，6 月。
- 17) 松尾光馬，本田まりこ，白木公康(富山医薬大)，新村真人。带状疱疹における VZV 中和抗体価と VZV 糖蛋白に対する抗体価。第 9 回ヘルペス感染症フォーラム。小樽，8 月。
- 18) 峰咲幸哲，本田まりこ，新村真人，岩崎琢也(国立感染研)，白木公康(富山医薬大)。BALB/c マウスにおける単純ヘルペスウイルス 2 型経腔感染による脊髄炎の発症病理について。第 101 回日本皮膚科学会総会。熊本，6 月。
- 19) 峰咲幸哲，本田まりこ，新村真人。皮膚形質細胞増多症の遺伝子発現およびプロテオーム解析。第 27 回日本研究皮膚科学会総会。京都，8 月。
- 20) 江畑俊哉。皮膚搔痒症の現状と対策について。第 47 回日本透析医学会総会ランチオンセミナー。東京，7 月。

IV. 著 書

- 1) 新村真人。神経線維腫症。玉置邦彦 編。最新皮膚科学大系：第 11 巻 母斑・母斑症 悪性悪性黒色腫。東京：中山書店；2002。p. 104-20。
- 2) 上出良一。じんま疹。亀山正邦，高久史磨 編。今日の診断指針。第 5 版。東京：医学書院；2002。p. 1416-7。
- 3) 本田まりこ。皮膚結核，皮膚非結核性抗酸菌症。山口 徹，北原光夫 編。今日の治療指針 2003。東京：医学書院；2003。p. 804-5。
- 4) 石地尚興。単純ヘルペスウイルス感染症。斎田俊明

ほか編。今日の皮膚疾患治療指針。第 3 版。東京：医学書院；2002。p. 536-9。

- 5) 竹内紋子，上出良一。Clinical Pathological Conference CASE 12。斎田俊明 ほか編。メラノーマの病理組織診断：症例検討から学ぶ診断のポイント。東京：文光堂；2002。p. 63-6。

V. その他

- 1) 江畑俊哉。一般診療科にみられる睡眠障害：皮膚疾患と不眠。Pharm Med 2002；20：104-11。
- 2) 佐藤伸一¹⁾，築場広一，濱口儒人¹⁾，長谷川稔¹⁾，竹原和彦¹⁾(¹金沢大)。全身性強皮症における肺線維症と血清 KL-6 値の経時的変化に関する研究。厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成 14 年度研究報告書 2003：146-55。
- 3) 本田まりこ，新村真人。感染症の現状と問題点。治療の領域 2002；18(11)：1603-6。
- 4) 上出良一。アトピー性皮膚炎とストレス。Bio Clin 2002；17(12)：1065-9。
- 5) 上出良一。アトピー性皮膚炎の治療。大宮医師会報 2002；556：459。

放射線医学講座

教授：福田 国彦	放射線診断学
教授：兼平 千裕	放射線治療学
教授：原田 潤太	放射線診断学
助教授：畑 雄一	放射線診断学
講師：福田 安	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	超音波診断学
講師：貞岡 俊一	IVR インターベンショナルラジオロジー
講師：内山 眞幸	核医学
講師：辰野 聡	放射線診断学

研究概要

I. インターベンショナルラジオロジー

1. MRガイド下凍結手術（中期的予後の検討）

MRガイド下凍結手術の臨床試験を行っている。腎腫瘍13例中10例で一回の治療で完全腫瘍壊死、1例で追加凍結手術により完全腫瘍壊死が得られた。肝腫瘍3例中2例で一回の治療で完全腫瘍壊死が得られた。子宮筋腫12例中全例で症状の改善があった。その後の経過観察中、1例で7カ月後に筋腫の増大があった。MRガイド下凍結手術は低侵襲的で有効な治療法で重篤な合併症も認めなかった。

2. 画像ガイドによる肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波焼灼治療の検討

臨床応用を行うための基礎的検討として、生体ブタによる経皮的ラジオ波焼灼治療の実験を行い病理組織との対比を行った。焼灼範囲と病理組織学的変化の結果から、安全性と有用性が確認された。現在、肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波焼灼の臨床治療に向けて準備を行っている。

II. 画像診断

1. 超音波診断

1) 表在性軟部腫瘍に対するB-flow modeによる超音波検査の有用性の検討

中心周波数7.5MHz電子リニア探触子を使用し、表在軟部腫瘍に対してB-flow modeとcolor/power Doppler modeの比較検討を行った。B-flow modeはcolor/power Doppler modeと比較して血流感度は軽度劣った。しかし、B-flow modeではcolor/power Doppler modeと異なり、ブルーミングなどのアーチファクトが無く空間的分解能が優れ

ており、リアルタイム性も優れていることが確認できた。造影剤を併用したB-flow modeの有用性を検討中である。

2) 軟部腫瘍の良悪性鑑別における腫瘍血流解析の有用性の検討

表在軟部腫瘍の血流パターンを1型：血流表示なし、2型：辺縁に一部血流表示あり、3型：辺縁に多数、内部に一部血流表示あり、4型：辺縁と内部ともに多数血流表示ありの4つのパターンに分類した。1、2型は良性、4型は悪性の血流パターンの傾向にあった。ドプラスペクトル解析ではpulsatility index=2.0, resistive index=0.8 cut offで悪性腫瘍に高い傾向にあり、sensitivity=80%, specificity=96%, accuracy=91%だった。

2. CT

1) Dynamic MDCTによる乳癌の拡がり診断の検討

乳癌の拡がり診断と術前ナビゲーション画像を目的にダイナミックMDCTを施行している。非イオン性ヨード造影剤を急速静注し、早期相で拡がり診断、遅延相で腫瘍の造影パターンを観察する。乳房温存術の切除範囲決定に役立つように、冠状断像を利用している。拡がり診断能で10mm以下の相違で87%、20mm以下の相違で95%の正診率であった。

2) 冠動脈のMDCTによる評価

冠動脈狭窄の有無、程度を診断するために16列MDCTを用いている。非イオン性造影剤の急速静注前後に20秒の息止めによる冠動脈の描出を行う。1mm厚再構成3次元画像で評価する。単純画像で冠動脈の石灰化を評価し、造影画像で冠動脈の狭窄を評価する。ゴールドスタンダードとして血管造影と比較検討した結果85%の一致があった。

3. MRI

1) 孤立性肺病変に対する高分解能ダイナミックMRIの検討

孤立性肺病変に対して高分解能ダイナミックMRI(3D-VIBE)を利用し、その質的診断能を検討した。さらに、病理組織との対比を行い造影パターンの機序を報告した。

2) 乳腺腫瘍の質的診断におけるecho-planar imagingの評価

乳腺腫瘍の良悪性の鑑別にecho-planar imagingを用い、その臨床的有用性を検討した。特にdynamic MRIに先行させて行う新しい手法を用い、病理組織と対比することで臨床的有用性を報告した。

III. 核医学

1. Radio-guided surgery に関する検討

副甲状腺機能亢進症患者の副甲状腺腫と過形成の検出において Tc-99m MIBI シンチグラフィと術中ガンマプローブとの併用で感度の向上があった。

2. Tc-99m DTPA aerosol シンチグラフィによる間質性肺炎の活動性評価

間質性肺炎の活動性の評価において Tc-99m DTPA aerosol シンチグラフィと血清マーカー KL-6 値との間に相関性があった。間質性肺炎病初期における同シンチグラフィの有用性について検討中である。

3. 乳癌に対するセンチネルリンパ節シンチグラフィ

描出能を向上させるために shine through 防止遮蔽体を独自に考案した。また、simultaneous marking 法を開発し、センチネルリンパ節ナビゲーションによる手術を行っている。

4. ストレス負荷による ^{125}I -iomazenil の中枢性ベンゾジアゼピン受容体への結合能の変化の研究

実験的情動ストレスモデルラットを用いて、ストレス負荷に伴い ^{125}I -iomazenil のベンゾジアゼピン受容体への結合能が低下することを明らかにした。実験的てんかん誘発モデルマウスを用いて、 ^{125}I -iomazenil の中枢性ベンゾジアゼピン受容体への結合能の変化を研究中である。

5. ^{125}I -MIBG によるパーキンソン病の交感神経機能評価の研究

実験的パーキンソンモデルマウスを用いて、交感神経機能を ^{125}I -MIBG を用いて研究した。同時に心筋に分布する交感神経末端のノルエピネフリン、ノルエピネフリントランスポータの定量的解析を行っている。

6. 脳血流自動解析ソフトウェア 3DSRT 改訂版の検証 (西神戸医療センターとの共同研究)

脳血流自動解析ソフトウェア改訂版の公開に先立ち、ソフトウェアの検証をおこなった。血流支配領域がさらに正確に関心領域として設定され、領域内の平均血流が自動算出可能となった。また $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD 以外に、 ^{123}I -IMP, ^{18}F FDG, ^{15}O -water のレポートも新しく搭載された。

IV. 放射線治療

1. 実験動物モデルを用いた血管新生内膜の増殖機構についての検討

家ウサギの腸骨動脈に対して、バルーンカテーテルにより内膜損傷モデルを作成し、片側血管に対し、Ir-192 高線量率血管内照射を施行し、内膜増殖抑制効果を非照射血管と比較検討した。光顕にて照射による内膜増殖抑制効果を確認し、最低でも3カ月間の抑制効果が持続することを確認できた。電顕にて、照射2日目から内皮細胞の核肥大、走向異常、重層化がみられた。この時期では、光顕では、放射線による影響が不明だったが、電顕によって放射線早期より、明らかに放射線による影響がみられるということが判明した。

2. 悪性腫瘍に対する化学放射線治療 (chemoradiation) の検討

頭頸部癌、食道癌、膵癌の進行例で非切除治療に対して、化学療法と放射線治療を組み合わせた化学放射線治療が局所制御率や生存率を改善させるか検討している。

3. 子宮頸癌術後に対する高線量率腔内照射の検討

子宮頸癌術後に対して放射線治療の役割、適応症例、至適線量について検討している。

4. 永久刺入線源を用いた前立腺組織内照射法における Realtime-Dosimetry の応用

これまでの前立腺組織内照射療法は、あらかじめ施行した volume study を基に術前に計画を行ってきた。しかし、この際 TRUS 上の前立腺の再現性に問題が確認されたため、今後は TRUS 上の前立腺の再現を必要としない術中計画法の確立に努める。また TRUS による Realtime-Dosimetry を作成し、より至適な線源配置法を検討している。この課題は昨年引き続き検討している。

「点検・評価」

インターベンショナルラジオロジーでは、MR ガイド下凍結療法臨床研究を行い良好な成績を収め、効果的な侵襲性の低い治療法となることを明らかにした。また、肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波焼灼治療の基礎的研究を行い、臨床研究に向けた準備を行っている。今後、低侵襲性治療を重要な研究テーマとして継続していく。

画像診断では、多列検出器 CT の心臓領域と乳癌の拡がり診断への有用性を引き続き検討している。特に新しく導入された16列検出器 CT による冠動脈疾患の描出能を検討し、冠動脈疾患の診断アルゴ

リズムにおける 16 列 CT の位置付けを明らかにして行く。更に高速化した MRI を用い、肺結節と乳癌に対してダイナミック MRI の有用性を検討した。今後、心臓領域における CT と MRI の臨床研究を行い、これらの検査の位置付けについて明確化して行く必要がある。超音波診断では、軟部腫瘍に対するドブラ解析を行った。本邦では骨軟部領域への超音波研究が十分に行われていないため、今後ともこの領域における研究を継続する。

核医学では、副甲状腺機能亢進症や乳癌に対する手術支援、ストレス負荷による ^{125}I -iomazenil の中枢性ベンゾジアゼピン受容体への結合能の評価、 ^{125}I -MIBG によるパーキンソン病の交感神経機能評価など多岐にわたる研究が行われた。

治療部門では、動物実験モデルを用いた血管内放射線治療の基礎的研究、前立腺癌に対する低線量率組織内照射の臨床研究、非切除悪性腫瘍に対する化学放射線治療、子宮頸癌術後に対する高線量率腔内照射など基礎研究から臨床研究まで実践的な研究が行われた。

広範囲で多彩な研究をテーマとする当講座であるが、今後とも急速な技術革新の中、臨床に貢献する新たな診断法と治療法を確立することを目的として講座の研究を継続する。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Toyoda K, Kawakami G, Kanehira C, Tozaki M, Fukuda Y, Fukuda K, Tada S, Kato T. Enhanced Four-Detector Row Computed Tomography Imaging of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 26(6): 912-21.
- 2) Ogi S, Fukumitsu N, Tsuchida D, Uchiyama M, Mori Y, Hasegawa N. The Role of Renal Scintigraphy in Renal Arterial Embolization. *Clin Nucl Med* 2002; 27(12): 877-82.
- 3) Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K, Do YS, Minamiguchi H, Saito H, Mitchell RS, Dake MD. Prognosis of Aortic Intramural Hematoma With and Without Penetrating Atherosclerotic Ulcer A Clinical and Radiological Analysis. *Circulation* 2002; 106(3): 342-8.
- 4) Fukumitsu N, Uchiyama M, Mori Y, Yanada S, Hatano T, Igarashi H, Kishimoto K, Nakada J, Yoshihiro A, Harada J. Correlation of Urine Type I Collagen-Cross-Linked N Telopeptide Levels with Bone Scintigraphic Results in Prostate Cancer

Patients. *Metabolism* 2002; 51(7): 814-8.

- 5) Fukumitsu N, Tsuchida D, Ogi S, Uchiyama M, Mori Y. ^{125}I -iomazenil-benzodiazepine receptor binding during psychological stress in rats. *Ann Nucl Med* 2002; 16(3): 231-5.
- 6) Ogi S, Tsuchida D, Fukumitsu N, Uchiyama M, Mori Y, Matsui K. Imaging of Bilateral Striopallidodentate Calcinosi. *Clin Nucl Med* 2002; 27(10): 721-4.
- 7) 内山眞幸, 原田潤太, 砂川好光, 並木 珠, 最上拓児, 成田賢一, 森 豊, 福光延吉, 荻 成行, 土田大輔. 骨シンチグラフィにて類似した所見を呈した異なる 4 疾患の鑑別. *千葉核医学研究会誌* 2003; 18(2): 21-3.
- 8) 最上拓児, 土肥美智子, 原田潤太, 福田国彦, 清水匡¹⁾, 宮坂和男¹⁾(¹北大). オープン MRI ガイド下経皮的凍結手術—アルゴン凍結手術器による腎腫瘍, 肝腫瘍, 子宮筋腫の治療—. *Intervent Radiol* 2003; 18: 133-8.
- 9) 北井里実, 氏田万寿夫, 戸崎光宏, 有泉光子, 福田安, 福田国彦. 肺クリプトコッカス症の CT 所見の検討. *臨放線* 2003; 48(1): 173-80.
- 10) 内山眞幸, 相原敏則¹⁾, 野澤久美子¹⁾, 小熊英二¹⁾, 高橋幸雄¹⁾, 坂本正文¹⁾, 恵田成幸¹⁾(¹埼玉小児医療セ). 小児胃食道逆流現象評価法としての胃食道シンチグラフィ (Gastroesophageal Scintigraphy for Evaluation of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children). *核医学症例検討会症例集* 2002; 24(3): 79-80.
- 11) 福光延吉, 成田賢一, 土田大輔, 荻 成行, 内山眞幸, 森 豊. 異所性灰白質の脳血流 SPECT. *Cerebral perfusion SPECT in heterotopia*. *臨核医* 2002; 35(3): 37-9.
- 12) 内山眞幸, 原田潤太, 砂川好光, 中田典生, 田嶋(土肥)美智子, 最上拓児. 多発性骨髄腫のシンチグラフィ. *千葉核医学研究会誌* 2002; 17(2): 32-4.

II. 総 説

- 1) 原田潤太. 病診連携を活性化する「画像の連携」<特集>外来診療に役立つ検査. *小児診療* 2003; 66(2): 197-201.
- 2) 戸崎光宏, 安藤俊弘, 瀧本輝生, 飯田哲也, 福田国彦. 多列検出器 CT. *臨放線* 2002; 47(10): 1306-17.
- 3) 原田潤太, 最上拓児, 土肥美智子, 三井田和夫. Open 型 MRI と生検. *日医放会誌* 2002; 62(10 付録): 16-20.
- 4) 原田潤太. MRI 誘導下・アルゴン・ヘリウム凍結端子経皮的穿刺凍結法による腎癌・肝癌・子宮筋腫の治療—MRI ガイド凍結手術. *医のあゆみ* 2002; 201(11): 839-42.

- 5) 入江健夫, 土肥美智子, 福田国彦. スポーツ障害. 断層映像研会誌 2003; 29(4): 169-73.
- 6) 佐久間亨. デジタルイメージングの落とし穴〈新CT編〉7. 心・大血管 診断の進め方. Innervision 2003; 18(1): 84-7.
- 7) 福田国彦, 佐久間亨, 児山 健, 五十嵐隆朗, 松島理士, 蘆田浩一, 安藤俊弘. SOMATOM Sensation16の臨床利用. 映像情報 Med 2003; 臨時増刊号: 61-6.
- 8) 豊田圭子, 清水 桜, 田中博俊¹⁾, 田中章文¹⁾, 山田敏之¹⁾, 五十嵐時男¹⁾ (東歯大市川総合病院), 青柳 裕. フリップス社製16列マルチスライスCT (IDT16)の臨床経験. 映像情報 Med 2003; 臨時増刊号: 67-71.
- 9) 原田潤太, 最上拓児, 土肥美智子. 3. MRIによる凍結治療の新しい展開〈特集〉低侵襲治療として期待される凍結治療の展望. Innervision 2003; 18(5): 10-2.

III. 学会発表

- 1) Tozaki M, Fukuda Y, Fukuda K. Diagnostic Impact of Dynamic Multislice CT for Assessment of Breast Cancer Extent. 6th International SOMATOM CT Scientific User Conference. Tubingen, Apr.
- 2) Takeuchi H. Functional MRI in the Temporal Base Area during Asking the Knowledge of the Proverb: Evaluation by Dual-Short TE Segmented EPI. The 4th JSMRM International Symposium. Higashiura (Hyogo), Apr.
- 3) Tashima Dohi M, Mogami Y, Harada J, Fukuda K, Toyama Y, Kashiwagi H. Initial experienced of MR-guided percutaneous cryosurgery of the liver tumor under horizontal magnetic system. 5th IHPBA (World congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association). Tokyo, Apr.
- 4) Tozaki M, Fukuda Y, Fukuda K. Magnetic Susceptibility-based Perfusion Study by Multi-section Echo-planar Imaging in the Diagnosis of Breast Lesions. The 4th JSMRM International Symposium. Higashiura (Hyogo), Apr.
- 5) Fukuda K. Multislice CT of musculoskeletal disorders. 2002 Annual Meeting Royal College of Radiologists. London, Apr.
- 6) Harada J, Dohi M, Moganmi T, Fukuda Y. Percutaneous cryosurgery under guidance of a horizontal open MRI system. ISIR & JSAIR 2002. Tokyo, Apr.
- 7) Nishioka M, Sano H, Sakuma T, Utsunomiya K, Tajima N, Fukuda K. The efficacy of measuring the amount of coronary artery calcium (CAC) using MSCT in diabetic patients. 11th Workshop German-Japanese Radiological Affiliation. Matsuyama, Apr.
- 8) Hata Y, Fukuda K, Nagase M, Yoshie S, Murata K. Unique Contrast Enhancement Effect of 2D Gd-DTPA in True FISP MR Imaging. The 4th JSMRM International Symposium. Higashiura (Hyogo), Apr.
- 9) Moganmi T, Dohi M, Hrada J, Fukuda K, Komura K, Takahashi T. Clinical use of interactive scan control during MR guided cryosurgery: A new device to assist MR imaging navigation. ISIR & JSAIR 2002. Tokyo, May.
- 10) Dohi M, Harada J, Moganmi T, Fukuda K, Toyama Y, Kashiwagi H. MR-guided percutaneous cryosurgery of the liver tumor under horizontal magnetic system—Initial experiences—. ISIR & JSAIR 2002. Tokyo, May.
- 11) Ogi S, Tsuchida D, Fukumitsu N, Uchiyama M, Mori Y. A comparative study of Tc-99m DTPA aerosol scintigraphy and Ga-67 scintigraphy in patients with interstitial pneumonia. The 49th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. Los Angeles, June.
- 12) Ogi S, Tsuchida D, Fukumitsu N, Uchiyama M, Mori Y, Tominaga S (Juntendo Univ Urayasu Hosp). A comparative study of serum KL-6, Ga-67 scintigraphy and Tc-99m DTPA aerosol scintigraphy in patients with interstitial pneumonia. European Association of Nuclear Medicine. Vienna, Aug.
- 13) Uchiyama M, Harada J, Sunagawa Y, Dohi M, Mogami Y, Narita K. Increased uptake in the end of long bones on bone scan in multiple myeloma. The 8th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine & Biology. Chile, Sept.
- 14) Mogami T, Dohi M, Harada J, Fukuda K, Miki K, Furuta N, Kishimoto K. Percutaneous renal cryosurgery under horizontal open MRI-guidance. 2002 CIRSE. Luzern, Oct.
- 15) Mogami T, Dohi M, Harada J, Fukuda K, Kobayashi S, Yasuda M. Trans-vaginal cryoablation of uterine fibroids under horizontal open MRI-guidance. 2002 CIRSE. Luzern, Oct.
- 16) Mogami T, Dohi M, Harada J, Fukuda K, Komura K¹⁾, Takahashi T¹⁾ (Res Develop Cent, Hitachi Med Corp). A New Image Navigation System in MR-Guided Cryosurgery. 2002 RSNA. Chicago, Dec.

- 17) Dohi M, Mogami T, Harada J, Fukuda K, Yasuda M, Kobayashi S. MR-guided Transvaginal and Percutaneous Cryosurgery of Uterine Fibroid Using Horizontal Magnetic Open-Type MR System: Initial Experiences. 2002 RSNA. Chicago, Dec.

IV. 著 書

- 1) 内山眞幸. Q28: 咯血を繰り返し急激な呼吸困難が出現した若い男性. 山崎純一, 廣江道昭 監修, 小林秀樹, 丸野廣大編集. Q&A心臓核医学診断. 東京: メジカルセンス; 2003. p. 109-11.
- 2) 関根 広. 小線源治療 2 生理学的背景 放射線生物学の基礎事項 放射線による細胞の障害. 山下 孝編. 小線源治療. 東京: 篠原出版新社; 2002. p. 11-28.
- 3) 関根 広, 小林雅夫. (血管)動脈血管狭窄のメカニズム. 晴山雅人, 山下 孝 編. 臨床放射線別冊 良性疾患の放射線治療. 東京: 金原出版; 2002. p. 70-5.
- 4) 水沼仁孝. 脳外傷の CT 所見・意識レベル・経過観察 CT のタイミング: 頭部手術後合併症: 腹部外傷の診断: 脾損傷・十二指腸損傷・胆道損傷: 横隔膜損傷・腹膜損傷: 急性腹症の診断: 特殊な腎盂腎炎: Complicated appendicitis: 腹部術後合併症: 出血に対する緊急 TAE: 脾炎の治療と IVR. 救急放射線研究会・ER セミナー運営委員会. Emergency radiology-救急の画像診断と IVR. 東京: 南江堂; 2002. p. 2-3: 47-50: 102: 116: 123-6: 132: 159-61: 180-2: 199-201: 359-60: 378.
- 5) 福田国彦, 成田賢一, 福田 安. 骨軟部: マルチスライス CT の等方ボクセルデーター骨軟部領域への臨床利用. 高橋睦正, 荒川昭彦 編. Multidetector Helical CT のすべて. 東京: 金原出版; 2002. p. 191-6.

V. その他

- 1) 桑田知子, 山田哲久, 川上 剛, 三廻部肇¹⁾, 竹田泰¹⁾, 宮原 透¹⁾, 徳留隆博¹⁾(東京労災病院). MRI が有用であった腸間膜リンパ節結核の 1 例. 断層映像研究会誌 2003; 29(4): 198-202.
- 2) Fukumitsu N, Tsuchida D, Ogi S, Uchiyama M, Mori Y. Dynamic and static cerebral perfusion scintigraphy of cerebral arteriovenous malformations. Clin Nucl Med 2003; 28(1): 64-5.
- 3) 貞岡俊一. 症例報告. 第 3 回愛宕 IVR 研究会. 東京, 12 月.

外 科 学 講 座

教授:	山崎 洋次	小児外科
教授:	平井 勝也	消化器外科
教授:	穴澤 貞夫	消化器外科
助教授:	小林 進	消化器外科
助教授:	柏木 秀幸	消化器外科
助教授:	久保 宏隆	乳腺内分泌外科
助教授:	内田 賢	乳腺内分泌外科
助教授:	羽生 信義	消化器外科
助教授:	吉田 和彦	消化器外科・乳腺内分泌外科
助教授:	藤田 哲二	消化器外科
講師:	長山 瑛	消化器外科
講師:	又井 一雄	消化器外科
講師:	永田 徹	呼吸器外科
講師:	高尾 良彦	消化器外科
講師:	黒田 徹	消化器外科・乳腺内分泌外科
講師:	柵山 年和	消化器外科
講師:	秋葉 直志	呼吸器外科
講師:	柳澤 暁	消化器外科
講師:	三森 教雄	消化器外科
講師:	古川 良幸	消化器外科
講師:	畝村 泰樹	消化器外科
講師:	武山 浩	乳腺内分泌外科
講師:	石井 雄二	消化器外科
講師:	鳥海弥寿雄	乳腺内分泌外科
講師:	中田 浩二	消化器外科
講師:	河野 修三	消化器外科
講師:	佐藤 修二	呼吸器外科
講師:	石田 祐一	消化器外科
講師:	岡本 友好	消化器外科
講師:	三澤 健之	消化器外科
講師:	鈴木 裕	消化器外科
講師:	小村 伸朗	消化器外科

研究概要

I. 乳腺内分泌外科

1. 抗甲状腺癌モノクローナル抗体 JT-95 による癌治療の可能性

甲状腺癌に対するモノクローナル抗体 JT-95 は甲状腺癌に細胞障害効果を生じさせ、治療に応用できる可能性がある。まず *in vitro* で JT-95 は濃度依存性に細胞の接着能を減少させ、細胞死を増加させることを確認した。次の *in vivo* の実験では、ヌードマ

ウスの皮下にヒト甲状腺細胞株を注入して腫瘍を形成させ、I-¹³¹ でラベルした JT-95 を投与したところ、JT-95 の集積を認めた。I-¹³¹ でラベルした JT-95 を用いれば、JT-95 自身の抗腫瘍効果と I-¹³¹ による細胞障害性により、甲状腺癌の治療に応用できる。

2. PRAR 発現に及ぼす抗腫瘍薬の影響

PPAR (Peroxisome proliferators activated receptor) は脂肪酸、プロスタグランジン等で活性化され、細胞内小器官であるパーオキシゾームの増殖とパーオキシゾームに局在する酵素活性を誘導する核内受容体である。乳癌細胞での PPAR の量的増加、あるいは活性化は乳癌の増殖阻害に重要な役割を担っていることが報告されている。培養乳癌細胞での薬剤による PPAR mRNA の発現についてライトサイクラーを用いて解析した結果、複数の薬剤では PPAR 発現が増加することが確認された。

II. 呼吸器外科

1. 肺癌における CA19-9 活性について

肺実質の気道系における気管区間と実質区間の境界域を「介在部」(終末細気管支～呼吸細気管支)を対象に、CA19-9 をマーカーにして癌細胞の分化プロフィールを自例検 180 例で検討した。約 1 割の症例で CA19-9 陽性と判断され、patchy 陽性型は少なかった。組織型では alveolar や bronchioalveolar type よりも、むしろ solid な肺小葉置換型に多く、扁平上皮癌でも少数例に陽性例がみられた。CA19-9 陽性例と ly. v. などの予後因子との有意の相関は認められなかった。CA19-9 は介在部発生の有無を検討する上での重要なマーカーになりうる。

2. I 期非小細胞肺癌切除例における微小リンパ節転移の検討

病理病期 I 期の非小細胞肺癌 136 例を対象に、摘出したリンパ節を抗サイトケラチン抗体 (CAM 5.2) で免疫組織染色した。2,524 個のリンパ節のうち 28 個 (1%) にサイトケラチン (CK) 陽性細胞が検出された。CK 陽性例は 21 例 (15%) で、CK-N1 (1 群リンパ節陽性) が 11 例、CK-N2 (2 群リンパ節陽性) が 10 例であった。再発例では CK 陰性群 (CK-N0) は 22 例 (19%)、CK-N1 は 3 例 (27%)、CK-N2 は 9 例 (90%) に認めた。5 年生存率は CK-N0 86.1%、CK-N1 80.0%、CK-N2 46.7% で、CK-N2 は CK-N0 に比べて有意に予後不良であった ($p < 0.01$)。摘出リンパ節の CK 染色は微小転移の検出に有用で、再発や予後の指標になる。

III. 消化管外科

1. 食道

逆流性食道炎やアカラシアに対して全例腹腔鏡下手術を行った。術前に 24 時間食道内 pH モニタリング、食道内圧測定を行い、術後の評価も行っている。食道癌に対しては、上縦隔リンパ節郭清における鎖骨吊り上げと頸部からの縦隔鏡下手術、新しい十二指腸瘻造設術、Barrett 食道癌に対する経裂孔的アプローチ法などを標準化し、これらのアウトカムを評価した。

2. 胃十二指腸

早期胃癌に対しては迷走神経温存術を、胃全摘術後の再建として回結腸間置術を行ってきたが、その再評価を行っている。胃全摘 Roux-Y 再建の場合には Y 脚にボタン型腸瘻を造設し、その有用性を検討した。早期癌に対する適正なリンパ節郭清を行う目的で、術中センチネルノードナビゲーションを行っているが、最近では色素法に加え RI 法を併用している。

3. 大腸肛門

「生理機能の視点から考える大腸肛門外科」を基本概念として、基礎研究から臨床研究へ、また臨床研究から基礎研究へと機能温存と至適治療に視点を定めて、悪性疾患のみならず炎症性腸疾患や排便機能障害などで、病態に即した診断治療の個別化を目指した臨床研究を行っている。

IV. 肝胆膵外科

1. 肝胆道系悪性腫瘍に対する遺伝子治療

ヒト肝細胞癌および胆管細胞癌における mda-7 (melanoma differentiation associated gene-7) 遺伝子導入の効果を検討し、肝細胞癌、胆管細胞癌培養細胞において mda-7 遺伝子導入により腫瘍抑制効果がみられた。

自殺遺伝子 (HS-tk) より強力な変異型自殺遺伝子 mu-tk を用いてラットに作成した消化器癌および肝転移を治療した。mu-tk は *in vitro* ではガンシクロビルのみならず、アシクロビルにも感受性を示した。

フィブリン糊に各種遺伝子を混入、塗布し、肝切除面の遺残癌治療を試みた。アデノウィルスベクターをフィブリン糊に混入、塗布することで肝組織への良好な遺伝子導入が reporter gene を用いた基礎実験で確認された。

2. 臨床研究

50 例の胆管十二指腸側々吻合術症例を検討したが、術後に明らかな sump-syndrome を発症した患

者ではなく、有用な術式と考える。膀胱癌に対する塩酸ゲムシタピンの投与、体外循環併用経皮的肝灌流化学療法、肝腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関しても、引き続き検討を行っている。

V. 血管外科

1. 血管外科における代用血管

代用血管に対しては、programmed freezer による凍結保存血管の構築、免疫原性、拒絶反応について免疫組織化学的解析により、より免疫原性を減弱させる研究を行っている。さらに患者の骨髄幹細胞を血管内皮、平滑筋細胞に分化誘導させて凍結保存血管上に培養させて作成するいわゆるバイオセルフ血管の研究を進めている。

2. リンパ浮腫治療

実験的にリンパ閉塞モデルを作成し、リンパ管に分化誘導される前駆細胞を閉塞リンパ管周囲に投与しつつ、低周波電極により間欠的に肢の筋肉を収縮させリンパ流を維持させるリンパ管再生の研究を行っている。目下、持続的にリンパ流を維持するデバイスの試作品の評価を行っている。

VI. 小児外科

University of California San Francisco 小児外科との共同で羊の胎児に脊髄髄膜瘤を作成して、膀胱・直腸障害について病理組織学的手法を用いて解析を行った。その結果、脊髄髄膜瘤の胎児においては、肛門括約筋の発達が抑制されていたが、胎児手術によって肛門括約筋は正常な発達をすることが明らかとなり、胎児手術の意義が実験的に認められた。

ラット胎児に横隔膜ヘルニアを作成し、低形成肺成長の加速メカニズムを検討したところ、血管新生因子 (VEGF) が深く関与していることが明らかになった。

総合母子健康医療センターが開設されて一年が経過し、胎児期に超音波診断によって胎児の異常が発見され、小児外科が待機のもと、計画分娩によって出生する症例が増加した。昨年は、横隔膜ヘルニア、腹壁破裂、水腎症、そして、鎖肛など9例の胎児診断症例を加療し、治療経過は全例順調であった。

遺伝性の血液疾患に対する治療として脾臓摘出術や、胆嚢摘出術や胃食道逆流症に対する噴門形成術をはじめとして、肥厚性幽門狭窄症に対する幽門部筋層切開術、Hirschsprung 病に対する根治術、腹腔内停留精巣に対する精巣固定術、漏斗胸に対する Nuss 法など、積極的に腹腔鏡や胸腔鏡下手術を施行し、良好な結果を得ている。

「点検・評価」

平成 13 年に外科学講座が統合された。外科学講座における研究においても、新たな方向性が打ち出され、実際の活動が始まっている。

講座統合前に引き続き、旧外科学講座第 1、旧外科学講座第 2、旧青戸病院外科学講座において行われていた基礎、ならびに臨床研究を基礎に続けられている。一方で、各旧講座間で人材の交流が進み、新たな大学院生あるいは医局員が加わることにより、外科学講座における研究を新たな時代を迎えつつある。過去の資産、マンパワー、研究費などを統合し、効率的に配分することにより、研究の推進が図られている。消化管(食道、胃十二指腸、大腸肛門)、肝胆膵、呼吸器、乳腺内分泌、小児、血管という臓器別のグループの再編成が進み、研究の核となりつつある。また代謝、栄養、感染などの外科総論、腫瘍学、生理学、移植、人工臓器、再生医学、内視鏡手術などの分野を通して、臓器別グループが有機的な協力関係を築くことにより、資金とマンパワーの集中と効率化や研究のレベルアップを目指している。実際の研究に携わるのは大学院生、臨床を免除した若手教室員、海外ならびに国内留学からの帰局者などであるが、その指導体制についても構築されつつある。また講座の枠を超えて、DNA 医学研究所、実験動物施設、アイソトープ実験施設、臨床医学研究所などの学内施設との共同研究が進んでおり、今後は国内外の他施設とも積極的に人材の交流や共同プロジェクトを立ち上げ、研究の活性化を目指している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishii Y, Nakasato Y, Kobayashi S, Yamazaki Y, Aoki T. A study on angiogenesis-related matrix metalloproteinase network in primary hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22 (3): 421-31.
- 2) Sumiyama K, Suzuki N, Kakutani H, Hino S, Tajiri H, Suzuki H, Aoki T. A novel 3-dimensional EUS technique for real-time visualization of the volume data reconstruction process. *Gastrointest Endosc* 2002; 55 (6): 723-8.
- 3) Odaka M, Wiewrodt R¹⁾, DeLong P¹⁾, Tanaka T¹⁾, Zhang Y¹⁾, Kaiser L¹⁾, Albelda S¹⁾ (^{1)Univ Penn Med Cent}). Analysis of the immunologic response generated by Ad. IFN-beta during successful intraperitoneal tumor gene therapy. *Mol Ther*

- 2002; 6(2) : 210-8.
- 4) Fujita T, Yamazaki Y. Influence of surgeon's volume on early outcome after total gastrectomy. *Eur J Surg* 2002; 168(10) : 535-8.
 - 5) Saeki T, Mhashilkar A¹⁾, Swanson X¹⁾, Zou-Yang XH¹⁾, Sieger K¹⁾, Kawabe S¹⁾, Branch CD¹⁾, Zumstein L¹⁾, Meyu RE¹⁾, Jack A¹⁾ (MD Anderson Cancer Cent). Inhibition of human lung cancer growth following adenovirus-mediated mda-7 gene expression in vivo. *Oncogene* 2002; 21 : 4558-66.
 - 6) Yokota T, Denham W¹⁾, Murayama K¹⁾, Pelham C¹⁾, Joehl R¹⁾, Bell RH Jr¹⁾ (Northwestern Univ Sch Med). Pancreatic stellate cell activation and MMP production in experimental pancreatic fibrosis. *J Surg Res* 2002; 104(2) : 106-11.
 - 7) Takahashi N, Li W¹⁾, Banerjee D¹⁾, Guan Y¹⁾, Wada-Takahashi Y¹⁾, Brennan MF¹⁾, Chou TC¹⁾, Scotto KW¹⁾, Bertino JR¹⁾ (Memorial Sloan-Kettering Cancer Cent). Sequence-dependant synergistic cytotoxicity of ecteinascidin-743 and paclitaxel in human breast cancer cell lines in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2002; 62(23) : 6909-15.
 - 8) 松田 実, 中野聡子, 黒部 仁, 大塚正彦. 進行膵頭部癌の治療方針一切除術例と内瘻術例の比較一. 慈恵医大誌 2002; 117(2) : 97-102.
 - 9) 柏木秀幸, 小村伸朗, 青木照明. 食道胃接合部病変の腹腔鏡下治療. *臨消内科* 2002; 17(4) : 487-96.
 - 10) 黒部 仁, 野呂拓史, 吉田和彦, 山崎洋次. 小児に対する腹腔鏡下Nissen fundoplicationと胃瘻造設術. *手術* 2002; 56(4) : 475-9.
 - 11) 三澤健之, 山崎洋次. 成人鼠径ヘルニアに対するday surgery. *手術* 2002; 56 : 445-51.
 - 12) 柳澤 暁, 岡本友好, 長 剛正, 中里雄一, 柏木秀幸, 青木照明. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における安全かつ簡便な術中胆道造影法. *手術* 2002; 56(5) : 631-4.
 - 13) 武山 浩, 山本裕康, 池田恵一, 塩谷尚志, 池田雅人, 山崎洋次. アレンドロネート術前投与による副甲状腺機能亢進症術後の低カルシウム血症に対する予防効果. *日臨外会誌* 2002; 63(5) : 1065-8.
 - 14) 吉田和彦, 山崎洋次. 乳癌における微小・潜在転移の検出と臨床的意義. *外科治療* 2002; 86 : 599-603.
 - 15) 三澤健之, 桜井みのり, 野秋朗多, 栗原英明, 中林幸夫, 吉田和彦, 山崎洋次. Kugel法による鼠径ヘルニア修復術. *手術* 2002; 56 : 841-5.
 - 16) 河原秀次郎, 牛込琢郎, 長 剛正, 柏木秀幸, 平井勝也, 青木照明. 腹腔鏡下前方切除術における術中直腸内洗浄と腸管切断法の工夫. *日内視鏡外会誌* 2002; 7(3) : 259-62.
 - 17) 戸谷直樹, 大木隆生, 黒沢弘二, 鳥海久乃, 田代秀夫, 山崎洋次. 米国食品医薬品局承認ステントグラフトAneuRxの初期使用経験. *日血管外会誌* 2002; 11(5) : 593-6.
 - 18) 木下智樹, 内田 賢, 野木裕子, 塩谷尚志, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 吉田和彦, 永田 徹, 山崎洋次, 小峯多雅. 乳癌における穿刺吸引細胞診と腋窩リンパ節微小転移. *乳癌の臨* 2002; 17(4) : 326-9.
 - 19) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 阿部貞信. 外科サイドからみた難治性逆流性食道炎とその治療・対策. *新薬と臨* 2002; 51(8) : 731-3.
 - 20) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人. 研究アプローチのための動物実験モデルー防御因子増強薬の有用性の検討も含めて一. *G.I. Res* 2002; 10(4) : 259-63.
 - 21) 中田浩二, 川崎成郎, 羽生信義. 消化器外科術後患者に対する吸収能検査. *消化器科* 2002; 35 : 283-7.
 - 22) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 青木照明. 実験的逆流性食道炎に対するランソプラゾールならびにエカベトナトリウムの抑制効果. *実験潰瘍* 2002; 29 : 5-9.
 - 23) 羽田丈紀, 笹屋一人, 小林徹也, 三浦英一朗, 古川良幸, 穴澤貞夫. 結腸右半切除術における胃結腸静脈幹からの出血に対する止血法. *手術* 2002; 56(11) : 1797-801.
 - 24) 中林幸夫, 三澤健之, 穴澤貞夫, 山崎洋次. 腹腔鏡下腹壁瘢痕ヘルニア修復術. *手術* 2002; 56(12) : 1963-7.
 - 25) 古川良幸, 平井勝也, 羽生信義, 川崎成郎, 中尾誠利. 自動三角吻合(リニアステイプラー)による頸部食道胃管吻合の有用性. *手術* 2002; 56(11) : 1815-22.
 - 26) 中田浩二, 羽生信義, 鈴木 裕, 石橋由朗, 山本 尚, 高橋朋子. 食道癌治療におけるtotal risk management systemの導入とその成果について. *Mebio* 2002; 19 : 116-21.
 - 27) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 羽生信義, 柏木秀幸. 幽門側胃切除後逆流性食道炎に対する腹腔鏡下逆流防止手術. *手術* 2002; 56(13) : 2051-5.
 - 28) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 阿部貞信. 逆流性食道炎とバレット食道の病態比較ー酸の観点よりー. *消化器科* 2002; 34(6) : 514-20.
 - 29) 二村浩史, 高山澄夫. 胃癌治療ガイドラインの検証. 迷走神経温存胃切除術は術後のQOLを向上させるか?. *臨外* 2002; 57(13) : 1651-5.
 - 30) 河原秀次郎, 長 剛正, 金田利明, 高橋直人, 牛込琢郎, 柏木秀幸, 平井勝也. 吻合径からみた自動縫合器を用いた機能的端々吻合術の問題点について. *外科* 2002; 64(13) : 1697-700.

II. 総 説

- 1) 柏木秀幸, Zollinger-Ellison 症候群. 日臨 2002; 60 (Suppl. 2): 614-8.
- 2) 中田浩二, 羽生信義, 青木照明. X 線不透過マーカーを用いた消化管運動機能検査. 臨外 2002; 57: 425-30.
- 2) 柏木秀幸, 小村伸朗. 胃食道逆流症に対する腹腔鏡下噴門形成術. 外科治療 2002; 86 (Suppl): 681-5.
- 3) 小林 進, 橋本雄幸, 畝村泰樹, 山崎洋次. 透析患者の肝・胆・膵・脾の病変. 腹膜透析患者の腹腔鏡下治療—胆嚢炎・胆石—. 臨透析 2002; 18(6): 701-5.
- 4) 羽生信義, 古川良幸. 突発性食道破裂(Boerhaave's syndrome) の診断と治療. 手術 2002; 56(12): 1861-70.
- 5) 高尾良彦, 三浦英一朗, 穴澤貞夫, 山崎洋次. ドレッシング理論の変遷と展開. 臨泌 2002; 56(8): 623-7.
- 6) 高尾良彦, 山崎洋次. 潰瘍性大腸炎の病態と治療. 小児外科 2002; 34(9): 2-9.
- 7) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. 胃ポリープ・胃粘膜下腫瘍. 総合臨 2002; 51(増): 1405-8.
- 8) 山崎洋次, 野呂拓史, 田中圭一朗. 輸血とリスクマネージメント. 小児外科 2002; 34(5): 579-84.
- 9) 柏木秀幸, 小村伸朗, 矢野文章. 逆流性食道炎, 食道アカラシアに対する内視鏡手術の現状と問題. 臨外 2002; 57(10): 1353-60.

III. 学会発表

- 1) Ishii Y, Nakasato Y, Yanagisawa S, Kobayashi S, Yamazaki Y, Aoki T. Strategy for the clinical application of antiangiogenic treatment against hepatocellular carcinoma—mainly focused on matrix metalloproteinase and HCV. 5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Tokyo, Apr.
- 2) Tabei I, Kubo H, Yamazaki Y, Aoki T, Hashimoto H, Ishikawa H, Isonishi S, Arai J. New method for anticancer agent susceptibility test using dissolved oxygen meter In various types of cancer. 38th American Society of Clinical Oncology. Orlando, May.
- 3) Ogawa M, Ikeuchi K, Inoue S, Suzuki K, Oda Y, Fujita A, Kobayashi T, Takao Y, Anazawa S, Yamazaki Y. The activities of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in colorectal cancer depended on where and when the sample is taken. 8th Japan-China-Korea Symposium for Colo-rectal Cancer. Ohmiya, Sept.
- 4) Yoshida K, Yoshizawa J, Kanai M, Kurobe M, Yamazaki Y. Laparoscopic Anderson-Hynes dismembered pyeloplasty in children. 39th Congress of Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia. Tokyo, Sept.
- 5) Misawa T, Murai R, Yoshida K, Yamazaki Y. Patients' quality of life after tension-free inguinal hernia repair: a randomized controlled trial comparing the Prolene Hernia System and the Lichtenstein repair. 88th American College of Surgens. San Francisco, Oct.
- 6) Hara A, Ertsey R, Chapin CJ, Albanese C, Kitterman JA. The effect of tracheal occlusion on the endothelin-1 cascade in fetal lung. American Academy of Pediatrics 2002 Annual Meeting. Boston, Oct.
- 7) Tashiro H, Orii M, Inoue H. Development of compression pads for sclerotherapy of varicose vein. 4th Pacific Vascular Symposium on Venous Disease. Mauna, Nov.
- 8) Yokota T, Denham W, Ding XZ, Horvath P, Adrian TE, Bell RH Jr. Pancreatic cancer stimulates pancreatic stellate cell TIMP-1 production through map kinase. 25th American Pancreatic Association. Chicago, Nov.
- 9) Nimura H, Narimiya N, Koyama T, Mitsumori N, Sida A, Sano Y, Omura N, Kohno S, Hanyu N, Arakawa H, Fujisaki J, Tajiri H, Mori Y, Fukumitsu N, Ogi S, Narita H. New method for identifying sentinel nodes in early gastric cancer. 3rd International Sentinel Node Congress. Yokohama, Nov.
- 10) Yano F, Omura N, Tsuboi K, Abe S, Kashiwagi H. The significance of determination of epithelial neutrophil activating peptide-78 (ENA-78) on reflux esophagitis. 18th World Congress of Digestive Surgery. Pokfulam, Dec.
- 11) Kyoda S, Tabei I, Kaneda T, Hashimoto H, Yamazaki Y, Ishikawa H. New approach to susceptibility test with metabolic anticancer drug. 18th World Congress of Digestive Surgery. Pokfulam, Dec.
- 12) Tsuboi K, Yano F, Omura N, kashiwagi H, Abe S. The reflux of acidic fluid In Barrett's esophagus. 18th World Congress of Digestive Surgery. Pokfulam, Dec.
- 13) Ishii Y, Nakasato Y, Kobayashi S, Yamazaki Y. What is an effective anti-angiogenic treatment against hepatocellular carcinoma?—Matrix metalloproteinase inhibitor sensitivity. 67th American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting. Seattle, Oct.

- 14) 戸谷直樹, 大木隆生, 黒澤弘二, 鳥海久乃, 立原啓正, 根岸由香, 田代秀夫, 山崎洋次. 米国 FDA 承認ステントグラフト AneuRx を使用した腹部大動脈瘤手術. 第 102 回日本外科学会. 京都, 4 月.
- 15) 佐藤修二, 松平秀樹, 朝倉 潤, 山下 誠, 平野 純, 鈴木英之, 尾高 真, 三好 勲, 秋葉直志, 永田 徹, 山崎洋次. I 期肺腺癌切除例における微小リンパ節転移と臨床病理学的所見. 第 102 回日本外科学会. 京都, 4 月.
- 16) 武山 浩, 森 豊, 山本裕康, 野木裕子, 塩谷尚志, 川瀬和美, 木下智樹, 吉田和彦, 内田 賢, 山崎洋次. 原発性, 二次性副甲状腺機能亢進症 (1-HPT, 2-HPT) 手術における 99mTc-MUBI を使用した Radioguided Surgery. 第 102 回日本外科学会. 京都, 4 月.
- 17) 中田浩二, 羽生信義, 青木照明. 臨床的に行われている各種胃排出能検査法の特性と位置づけについての検討. 第 102 回日本外科学会. 京都, 4 月.
- 18) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. 術後食道炎再発症例の検討と外科的治療の在り方. 第 88 回日本消化器病学会. 旭川, 4 月.
- 19) 黒部 仁, 吉田和彦, 山崎洋次. 腹腔鏡下 Nissen fundoplication と胃瘻造設術の工夫. 第 39 回日本小児外科学会. 東京, 6 月.
- 20) 藤田哲二, 今井 貴, 長山 瑛, 穴澤貞夫. 胃全摘後のサイトカイン結合蛋白の長期的変動と感情変化. 第 57 回日本消化器外科学会. 京都, 7 月.

IV. 著 書

- 1) 中野聡子, 大塚正彦, 村木和子, 坂田一美, 山本雅博. 組織生検における超音波ガイド下吸引補助針生検 (マンモトーム生検) の位置づけ. 霞富士雄, 坂本吾偉. マンモトーム生検, 2 版. 東京: 医学書院; 2002. p. 90-6.
- 2) 小村伸朗, 柏木秀幸, 青木照明. 食道裂孔ヘルニアと逆流性食道炎. 北島政樹 編. エンドスコピストとラパロスコピストのための最新消化器内視鏡治療. 東京: 先端医療技術研究所; 2002. p. 290-4.
- 3) 池内健二, 穴澤貞夫. ストーマの造設・管理. 小平進編. 大腸がん (インフォームドコンセントのための図解シリーズ). 大阪: 医薬ジャーナル社; 2002. p. 70-5.
- 4) 水野良児, 山崎洋次. 小児の消化管ストーマ造設術. 塚田邦夫, 渡辺 成 編. ストーマ手術アトラス. 東京: へるす出版; 2002. p. 162-3.
- 5) 田代秀夫. 枕子の工夫. 下肢静脈瘤硬化療法研究会編. 下肢静脈瘤ハンドブック: 診断・治療の最前線. 東京: 医歯薬出版; 2002. p. 156-8.

V. その他

- 1) Nakano S, Ohtsuka M, Hasegawa T, Kudoh T, Ikebata K, Sakata H, Yamamoto M, Satake T. Fibromatosis of the breast: A case report. Breast Cancer 2002; 9(2): 179-83.
- 2) Akiba T, Yamashita S, Sato S, Nagata T, Yamazaki Y. Mediastinal cyst resected with thoracotomy or with thoracoscopy approach. Jikeikai Med J 2002; 49(3): 121-5.
- 3) 増淵正隆, 西村 真, 山崎洋次, 青木照明, 徳田忠昭. 食道癌術後 9 年目に発生した胃管癌の 1 症例. 慈恵医大誌 2002; 117(2): 117-20.
- 4) 石田祐一, 中里雄一, 黒田 徹, 小林 進, 山崎洋次, 青木照明. 好酸球増多症を伴った巨細胞型退形成性膵管癌の 1 例. 日消外会誌 2002; 11: 1673-7.
- 5) 石田祐一, 正岡直子, 山崎洋次, 青木照明. 胃癌術後に MRSA による頸椎椎間板炎を合併した 1 例. 日臨外会誌 2002; 63(9): 2295-8.

整形外科学講座

教授：藤井 克之	関節外科・リウマチ学
助教授：蔡 詩岳	手の外科・リウマチ学
助教授：丸毛 啓史	膝関節外科・ 骨・靭帯の生化学
講師：浅沼 和生	骨腫瘍
講師：大谷 卓也	股関節外科・人工関節
講師：舟崎 裕記	肩関節外科
講師：曾雌 茂	脊椎外科・骨代謝
講師：窪田 誠	足の外科
講師：小谷野康彦	膝関節外科・軟骨代謝

研究概要

I. 基礎的研究

1. 関節リウマチ (RA) の関節破壊機構に関する研究

RAにおける膝関節内靭帯の弛みの病態について病理学的検討を行った結果、靭帯付着部の軟骨・軟骨下骨髄には、滑膜炎の発症以前より破骨細胞・骨細胞ならびに免疫担当細胞に異常が生じている可能性を示唆する知見が得られた。

2. β -tricalcium phosphate (β -TCP)・コラーゲン複合体による骨欠損の修復

β -TCPは、破骨細胞様の細胞によって吸収され骨に置換されることを解明した。さらに、これを顆粒状に成型したものに3%コラーゲン溶液を加えることによりペースト状の骨補填材を開発し臨床応用することに成功した。

3. 大腿骨頸部骨折症例における骨石灰化度と骨コラーゲン代謝

コラーゲンの質的変化が骨の生物学的、力学的特性に影響を及ぼすことを明らかにした (J Bone Miner Res, 2003 in press)。さらに、骨粗鬆症性骨折患者の骨脆弱化には、低石灰化骨の含有量の増加のみならず、基質成分の質的劣化も深く関与している可能性を見出した。

4. 再生膝前十字靭帯 (ACL) による ACL 再建術の試み

ACL線維芽細胞は、生体吸収性のポリ乳酸製の糸で作製した組紐状の靭帯補強材 (PL-LAD) を足場として、独自に作製した周期的伸展刺激装置を用いて力学的負荷を加えながら培養することにより、PL-LADの表面・組紐の内部に接着、分布し、線維に沿って伸張しながら基質を産生することがわかった。

5. 肩峰下骨棘の発生機序についての免疫組織学的検討

肩峰下骨棘は、肩峰下面の線維軟骨様組織と烏口肩峰靭帯との間に種々の機械的刺激が加わることに、線維軟骨様組織が増生し、硝子軟骨様組織への化生とこれに続く内軟骨骨化によって骨形成が惹起される可能性が示唆された。

II. 臨床的研究

1. 高純度 β -TCP の整形外科手術への応用

1989年以降に骨欠損部に β -TCP を使用した約300例、最長10年の経時的変化について検討を行った。寛骨臼移動術の際に移動臼周囲に補填した高純度 β -TCP は、自家骨へと置換され股臼周囲の bone stock は増加した。さらに、人工股関節再置換術に際し重要な問題となる臼蓋の骨欠損部に自家骨と β -TCP を混合したものを充填して手術を行い良好な成績が得られた。

2. ポリ乳酸製靭帯補強材を用いた膝 ACL 再建術後5年以上の成績

1996年以降教室で行ってきた、薄筋腱、半腱様筋腱と独自に作製した生体吸収性の靭帯補強材を用いた ACL 再建術の中期成績を検討した。関節内に移植または移行した自家組織は、一時的な血行障害や滑液の作用などにより、その力学的強度を急速に減じた。本法は、靭帯補強材を併用することにより、こうした時期の自家組織に加わる力学的負荷を分散、軽減させるものであり、術後早期から機能訓練を安全に行うために有用であることが判明した。

3. 遠位橈尺関節障害に対する手術療法

遠位橈尺関節障害に対する hemiresection interposition arthroplasty (HIA) の長期術後成績を調査した。本法は著しい尺骨頭の不安定性や ulnar plus variant の症例を除けば、遠位橈尺関節障害に対する優れた関節形成術であることが判明した。

4. 肩鎖関節脱臼に対するポリ乳酸製靭帯補強材 (PL-LAD) を用いた手術法

Tossy分類III度の肩鎖関節脱臼に対して PL-LAD による augmentation 法を加味した手術法を考案し短期術後成績を検討した。臨床成績は川部の評価で平均90.4点であった。本法は、従来法と比べ簡便で、手術が1回で済み、後療法の制限が少ないなどの利点を有し、良好な臨床成績が得られる術式として期待される。

5. マルチスライス CT の脊椎・脊髄疾患への応用

MS-CTは、矢状断における骨化描出に優れてお

り、金属アーチファクトの軽減化により単純 X 線像と比べて骨癒合判定が容易であった。MDCT は時間・空間分解能に優れているため、脊椎造影検査において造影剤注入後の水平断像から任意の断面像を再構築することができ、従来の脊椎造影よりも多くの情報の獲得と、検査時間の短縮化が可能であった。

6. 肩関節疾患における Multidetector-row CT (MD-CT) arthrography の有用性

MD-CT arthrography では、反復性肩関節脱臼における骨性 Bankart ならびに SLAP typeII の描出、一方、腱板損傷における肩峰の形態の 3 次元像、全層ならびに関節側での断裂部位の描出が明瞭であり、その診断における有用性が示唆された。

7. 外反母趾の成因に関する研究

外反母趾について、CT を用いて矢状面での骨配列の変化を検証した結果、母趾列の垂直方向への偏位は特定関節における大きな偏位ではなく、比較的小さな変化の集積によって生じており、中足部全体の関与が示唆された。

8. 紡錘形細胞肉腫に対する HICAV (high-dose IF, doxorubicin, vincristine, and cyclophosphamide) の効果

紡錘形細胞肉腫に対して、HICAV を施行した結果、IF あるいは doxorubicin 単独投与と比較して、高い奏効率を示すことがわかった。

「点検・評価」

I. 基礎的研究に関して

教室ではこれまでに、RA の initiation および関節破壊における軟骨・軟骨下骨髄に生じる変化の重要性を示してきた。RA における膝関節内靭帯の弛みの病態でも同部位に生じる自己免疫応答が関与していることを裏付ける研究結果であり、治療における人工関節の器種選択に対しても重要な示唆をもたらすものと考えられる。

骨補填材料として教室で開発した β -TCP については、これを顆粒状に成型したものに 3% コラーゲン溶液を加えることによりペースト状の骨補填材を開発し臨床応用することに成功した。 β -TCP は、これまで臨床で用いられてきた自家骨、同種骨、自家骨へと置換されない人工骨などの欠点を補うものと考えられ、今後、整形外科手術におけるさらなる有用性が期待される。

骨代謝においては、石灰化骨の含有量の変化のみならずコラーゲンの質的变化が骨の生物学的、力学的特性に影響を及ぼす可能性があるといった興味ある知見が得られ、今後、骨粗鬆症患者の骨折予防に

結び付けたいと考えている。

教室で考案した周期的伸張刺激装置を用いた再生膝 ACL 作製の試みは、臨床応用が可能な靭帯・腱組織再生のための基礎的研究として位置づけられる。

肩峰下骨棘の発生機序についての免疫組織学的検討は、肩のインピンジメント症候群の病態の解明と、新たな治療法を考える上で重要である。

II. 臨床的研究に関して

1989 年以降、骨補填材料として教室で開発した β -TCP を臨床的に骨欠損部に使用した症例は約 300 例で、その成績について継続して検討を行っている。また、これまでの経験と基礎データをもとに形状の工夫開発を進めており、とくに、昨今、人工股関節再置換術に際し重要な問題となる臼蓋の骨欠損部への β -TCP の応用でも良好な成績が得られている。

膝 ACL 損傷に対し、1996 年以降、教室で行ってきた ACL 再建術の臨床成績ならびに基礎データから、靭帯補強材を併用することが、術後早期から機能訓練を安全に行うために有用であることを報告した。

マルチスライス CT ならびに MD-CT arthrography などの整形外科疾患への応用を積極的に試みている。これらの方法は、従来の検査法よりも多くの情報が得られるばかりでなく、検査時間の短縮化による医療被曝軽減にもつながるものであり期待される。

その他多くの手術症例についてこれまでの成績不良因子の検討結果を基に新たな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, Katoh S, Tsukawaki M, Ozawa T. Analysis of Carving and Conventional ski Measured Pressure Distributions during Carving Turns Skiing Trauma and Safety Fourteenth volume. American Society for Testing and Materials (ASTM) STP 2003; 1440: 3-9.
- 2) Masui F, Ushigome S, Kamitani K, Asanuma K, Fujii K. Chondroblastoma: a study of 11 cases. Eur J Surg Oncol 2002; 28: 869-74.
- 3) Ming Shen, Yoshida E, Weiqun Yan, Kawamoto T, Ketut Suardita, Koyano Y, Fujimoto K, Noshiro M, Kato Y. Basic Helix-Loop-Helix Protein DEC1 Promotes Chondrocytes Differentiation at the Early and Terminal Stages. J Biol Chem 2002;

- 277: 50112-20.
- 4) 蔡 詩岳, 藤井克之, 千野博之, 根本高幸, 井上淳一. Hemiresection arthroplasty. 日手の外科会誌 2002; 19: 783-6.
 - 5) 丸毛啓史, 斉藤 充, 藤井克之. 再建十字靭帯の術後変化に関する生化学的検討. Orthopaedics 2002; 15 (4): 8-13.
 - 6) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 小牧宏和, 藤井克之. floating knee fracture (Fraser 分類 I 型) に対する治療法. 整形外科 2002; 別冊 41: 193-6.
 - 7) 田中孝昭, 藤井克之, 丸毛啓史, 小谷野康彦. MRI 所見からみた内側型変形性膝関節症の発症機転. 整形外科 2002; 別冊 42: 50-5.
 - 8) 田中孝昭, 藤井克之, 丸毛啓史, 熊谷吉夫. 外側型変形性膝関節症の病態. 整形外科 2002; 別冊 42: 56-9.
 - 9) 田中孝昭, 藤井克之, 丸毛啓史, 熊谷吉夫, 小谷野康彦, 鈴木秀彦. 円板状半月を基盤とする変形性膝関節症. 膝 2003; 27: 255-7.
 - 10) 田中孝昭, 蔡 詩岳, 藤井克之. 欠損軟骨修復法の臨床-骨膜移植による欠損軟骨の修復-. 整災外 2003; 46: 105-8.
 - 11) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 藤井克之, 鈴木 貴, 茶蘭昌明, 小牧宏和, 間 浩通. β -TCP を用いた脛骨高原骨折の治療成績. 骨折 2003; 25 (1): 325-8.
 - 12) 大谷卓也, 藤井克之. 変形性股関節症における関節拘縮と筋離断術による治療. Orthopaedics 2002; 15 (10): 64-70.
 - 13) 大谷卓也, 藤井克之, 加藤章嘉, 上野 豊, 加藤 努, 青柳 充, 為貝秀明. ハックスステップ人工骨頭を用いた大腿骨中樞部転移性腫瘍の治療経験. Hip Joint 2002; 28: 547-50.
 - 14) 大谷卓也, 藤井克之, 初海 宏, 加藤 努, 青柳 充, 鈴木恵介. 人工股関節置換術・再置換術における大腿骨コンポーネントのセメントレス固定に関する生体力学的概念. 日人工関節会誌 2002; 32: 157-8.
 - 15) 舟崎裕記, 藤井克之, 吉田 衛, 菅 巖, 片山英昭, 梶谷光太郎. 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整形外科 2002; 10: 1471-4.
 - 16) 曾雌 茂, 藤井克之, 加藤 武, 茶蘭昌明, 井上 雄, 石井文久, 中村陽介. 高純度 β -TCP の脊椎外科への応用. 日本脊椎インストゥルメンテーション学会誌 2002; 1 (1): 68-72.
 - 17) 伊室 貴, 曾雌 茂, 加藤 武, 茶蘭昌明, 藤井克之. 胸椎椎体部および腰椎部硬膜外腔に発生した悪性リンパ腫の 2 例. 東日整災外会誌 2002; 14: 567-73.
 - 18) 荒尾 誠, 舟崎裕記, 菅 巖, 片山英昭, 梶谷光太郎, 藤井克之, 福田国彦. 肩関節疾患における MD-CT arthrography の有用性について-第 1 報-. 肩関節 2002; 26: 535-9.
 - 19) 中野信宏, 舟崎裕記, 森川 茂, 増井文昭, 藤井克之. 鎖骨下の脂肪体により肩関節のインピンジメントをきたした 1 例. 東日整災外会誌 2002; 14: 506-10.
 - 20) 小牧宏和, 藤井克之, 田中孝昭, 鈴木 貴, 間 浩通, 石川博久. 大腿骨遠位部骨折の手術成績 手術成績不良因子の検討. 骨折 2002; 24 (1): 269-71.
 - 21) 茶蘭昌明, 曾雌 茂, 井上 雄, 木田吉城, 藤井克之, 福田国彦, 吉野美津子. マルチスライス CT の脊椎・脊髄疾患への応用. 骨・関節・靭帯 2003; 16 (5): 539-47.
 - 22) 田口哲也, 大谷卓也, 小野直樹, 加藤 武, 山岸千晶, 芹澤康哲, 井上 雄, 荒川雄一郎, 青柳 充, 中村陽介, 藤井克之. 多発性骨髄腫に合併したアミロイドーシスによる大腿骨頸部病的骨折の 1 例. 関東整災外会誌 2003; 34: 42-5.
 - 23) 為貝秀明, 村瀬鎮雄, 勝又壮一, 林 靖人, 菊地隆宏, 小澤美貴, 藤井克之. 新しい生体吸収性骨接合剤 (ポリ-L-乳酸-ハイドロキシアパタイト複合体) の使用経験. 関東整災外会誌 2002; 33 (5): 257-60.
 - 24) 岩崎幸治, 蔡 詩岳, 佐藤 吏, 根本高幸, 藤井克之. 低出力超音波骨折治療器による難治性骨折の治療経験. 関東整災外会誌 2002; 33: 119-21.
 - 25) 井上 雄, 曾雌 茂, 伊室 貴, 加藤 武, 茶蘭昌明, 石井文久, 中村陽介, 藤井克之. 腰部黄色靭帯内血腫の 1 例. 関東整災外会誌 2003; 34: 101-4.
 - 26) 井上 雄, 曾雌 茂, 茶蘭昌明, 石井文久, 藤井克之. 特発性脊髄ヘルニアの 1 例. 整形外科 2003; 54: 653-5.
 - 27) 片山英昭, 舟崎裕記, 田中孝昭, 増井文昭, 菅 巖, 藤井克之. 長期にわたり肩関節の可動域制限と腋窩神経麻痺不全麻痺をきたした上腕骨軟骨腫の 1 例. 関東整災外会誌 2003; 24: 134-8.
 - 28) 石坂 淳, 大谷卓也, 須郷正徳, 荒尾 誠, 小牧宏和, 荒川雄一郎, 加藤 努, 菊地隆宏, 藤井克之. 大菱形骨単独粉碎骨折の 1 例. 関東整災外会誌 2002; 33 (1): 5-8.
 - 29) 石橋嘉津雄, 丸毛啓史, 藤井克之, 鈴木 貴, 小牧宏和, 間 浩通. 脛骨粗面裂離骨折の治療経験. 関東整災外会誌 2002; 24: 117-21.
 - 30) 斎藤 滋, 辻美智子, 山岸恒雄, 藤井克之, 黒坂大三郎, 加藤社紀. スキー靴で生じた長母趾伸筋腱皮下断裂. 関東整災外会誌 2002; 33 (1): 115-8.

II. 総 説

- 1) 丸毛啓史, 藤井克之. 腱・靭帯-再生工学へ向けての基礎的研究- 筏 義人 監修. 再生医療工学の最先端. 東京: シーエムシー出版; 2002. p. 196-201.

- 2) 田中孝昭, 形態形成と組織工学. Lanza RP, Langer R, Vacanti J 編. 再生医学: ティッシュエンジニアリングの基礎から最先端技術まで. 東京: エヌ・ティー・エス; 2002. p. 81-91.
- 3) 田中孝昭, 細胞工学による骨再生. Lanza RP, Langer R, Vacanti J 編. 再生医学: ティッシュエンジニアリングの基礎から最先端技術まで. 東京: エヌ・ティー・エス; 2002. p. 677-90.
- 4) 田中孝昭, 関節軟骨損傷. Lanza RP, Langer R, Vacanti J 編. 再生医学: ティッシュエンジニアリングの基礎から最先端技術まで. 東京: エヌ・ティー・エス; 2002. p. 691-701.

III. 学会発表

- 1) 藤井克之. 慢性関節リウマチその病因解明と新たな治療戦略一. 北海道整形外科セミナー教育研修講演. 札幌, 7月.
- 2) 藤井克之. 関節リウマチの病態解明と新たな治療法の開発. 慈恵医大成医会特別講演. 東京, 10月.
- 3) Yoshida M, Sawai T, Marumo K, Tanaka T, Kimata K, Fujii K. Distinct roles of hyaluronan synthase isoforms in human synovium. 第34回日本結合組織学会学術大会・第49回マトリックス研究会大会合同会議. 浜松, 4月.
- 4) 蔡 詩岳, 藤井克之, 千野博之, 根本高幸, 井上淳一. 本当に良いのか? 相対する治療法を考える Hemiresection arthroplasty. 第45回日本手の外科学会学術総会. 新潟, 4月.
- 5) 辻美智子, 舟木清美, 田中真希, 林 大, 藤井克之. RAにおける自己免疫と軟骨・軟骨下骨髄の変化. 第46回日本リウマチ学会総会. 神戸, 4月.
- 6) Yamagishi T, Fujii K, Tsuji M, Katoh S, Saitoh S. Knee laxity analyzed histological and biochemical evaluation after ACL reconstruction with bone-patellar tendon-bone graft. 10th Congress European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy. Rome, Apr.
- 7) 蔡 詩岳, 藤井克之, 佐藤 吏, 千野博之, 根本高幸, 井上淳一. β -TCPを骨補填材として用いた橈骨遠位端骨折の術後成績. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 8) 丸毛啓史, 藤井克之, 田中孝昭, 小谷野康彦. 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の除痛効果. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 9) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 丸毛啓史, 小谷野康彦, 安岡晴海, 鈴木秀彦, 藤井克之. 膝外側円板状半月切除例の長期成績. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 10) 田中孝昭, 熊谷吉夫, 鈴木 貴, 小牧宏和, 間 浩通, 藤井克之. Floating knee fracture の治療成績. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 11) 大谷卓也, 加藤章嘉, 上野 豊, 為貝秀明, 藤井克之. 股関節疾患患者に対する下肢押し出し訓練の成績. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 12) 菅 巖, 舟崎裕記, 片山英昭, 荒尾 誠, 藤井克之, 福田国彦. 肩関節疾患に対するMD-CT arthrographyの有用性について. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 13) 曾雌 茂, 加藤 武, 茶菌昌明, 井上 雄, 石井文久, 中村陽介, 藤井克之. 腰椎変性疾患に対するPLIFの臨床成績と隣接椎間の変化. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 14) 茶菌昌明, 曾雌 茂, 服部 哲, 加藤 武, 井上 雄, 藤井克之, 福田国彦. マルチスライスCTの脊椎・脊髄疾患への応用. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 15) 舟崎裕記, 藤井克之, 菅 巖, 片山英昭, 荒尾 誠, 梶谷光太郎. 肩鎖関節脱臼に対するポリ-L乳酸製靱帯補強材(PL-LAD)を用いた手術法. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 16) 窪田 誠, 辻美智子, 油井直子, 田口哲也, 田邊登崇, 中野信宏, 望月一成, 藤井克之. 外反母趾における足部の偏位・回旋に関するCTを用いた検討. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 17) 田口哲也, 窪田 誠, 油井直子, 田邊登崇, 中野信宏, 望月一成, 辻美智子, 藤井克之. 踵骨骨折の術後成績. 第75回日本整形外科学会学術集会. 岡山, 5月.
- 18) 齋藤 充, 曾雌 茂, 藤井克之. 微小重力および高重力負荷が骨芽細胞のコラーゲン架橋形成に及ぼす影響. 第20回日本骨代謝学会. 岡山, 7月.
- 19) Tsuji M, Tanaka M, Tanabe T, Itoh Y, Nishizawa T, Fujii K. Intraarticular injection of hyaluronan suppress destruction of arthritic joints in RA patient. 7th World Congress of the Osteoarthritis Research Society International. Sydney, Sept.
- 20) Tanaka T, Chazono M, Hirokazu H, Saito M, Fujii K. A tissue-engineered osteochondral graft to repair cartilage defects. 5th Annual Meeting of the Tissue Engineering Society international. Kobe, Dec.
- 21) Tanaka T, Komaki K, Chazono M, Fujii K. Use of a tissue-engineered osteochondral graft in the treatment of articular cartilage defects. 49th annual meeting of the orthopaedic research society. New Orleans, Feb.

IV. 著 書

- 1) 曾雌 茂, 舟崎裕記. Recklinghausen 病. 鈴木信正, 中原進之介, 野原 裕 編. 脊椎イストゥルメンテーション: 手術手技とチェックポイント. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 142-3.
- 2) 曾雌 茂, 茶菌昌明. 骨盤輪再建. 鈴木信正, 中原進之介, 野原 裕 編. 脊椎イストゥルメンテーション: 手術手技とチェックポイント. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 167-8.
- 3) 林 靖人. 2. 下肢 骨盤骨切り術 (寛骨臼側). 菊地臣一, 三浪明男, 佛淵孝夫 編. 整形外科医のための周術期管理のポイント. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 160-7.
- 4) 林 靖人. 脳性麻痺 亜脱臼股関節 白蓋回転骨切り術. 高岡邦夫, 岩本幸英, 落合直之, 清水克時 編. 新 OS NOW : 16. 脳性麻痺と脳血管障害後片麻痺の手術療法. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 15-21.
- 5) 小谷野康彦, 藤井克之. 変形性関節症の軟骨代謝学. 宮坂信之, 野田政樹, 西岡久寿樹 編. 骨・関節疾患. 東京: 朝倉書店; 2003. p. 88-95.

脳神経外科学講座

- 主任教授: 阿部 俊昭 脊髓空洞症、脊椎脊髄疾患
教授: 坂井 春男 頭蓋底外科
教授: 大井 静雄 小児脳神経外科
教授: 小川 武希 神経救急
(救急部に出向)
- 助教授: 橋本 卓雄 脳血管障害・open MRI の応用
助教授: 小山 勉 神経救急
(救急部に出向)
- 助教授: 谷 諭 脊椎脊髄疾患・スポーツ外傷
- 講師: 神尾 正巳 間脳下垂体疾患
講師: 安江 正治 脳腫瘍
(大森日赤病院へ出向)
- 講師: 神吉 利典 脳神経外科一般
(神奈川県立厚木病院へ出向)
- 講師: 池内 聡 脊椎脊髄疾患・頭蓋底外科
講師: 菊池 哲郎 脳腫瘍
講師: 尾上 尚志 脳血管障害
講師: 村上 成之 神経外傷
講師: 中島 真人 脳血管障害
講師: 常喜 達裕 脳腫瘍
講師: 村山 雄一 血管内治療

研究概要

I. 脳腫瘍

悪性脳腫瘍の予後は悪く、特に悪性神経膠腫の治療は外科的摘出、放射線治療、化学療法を併用する集学的治療が一般的であるが、それにもかかわらず、いまだに5年生存率は10%に満たない。そこで、我々は、一般的集学的治療の際に遺伝子学的診断を取り入れ後療法を選択や予後判定を行っている。前方視的に症例を重ねることによって遺伝子異常の所見を蓄積し解析を行うことにより予後の改善につなげたい。また、新しい治療法を開発するために再発悪性脳腫瘍に対して学内倫理委員会承認のもとに樹状細胞にインターロイキン12を併用した治療を行っている。これまでに、約20%の患者に腫瘍の一時的な縮小を認めた。現在症例数を増やし更なる検討を行っている。

基礎的研究として、我々は、悪性脳腫瘍の予後が局所再発によって左右されることから、有効な新しい腫瘍摘出局所での治療法の開発を試みている。我々が使用している材料は温度可変性ポリマーで、

常温では固形であるが低温になると液化化する。この温度可変性ポリマーにこれまで脳腫瘍に使用されてきた化学療法剤や脳血管閉塞の影響で使うことが出来なかった薬剤を包埋し徐放させることにより局所療法として使用出来ないかを検討している。また、我々がこれまでに報告してきたように選択的 Cyclooxygenase 2 (COX2) 阻害薬が悪性脳腫瘍細胞の増殖を抑制することが細胞レベルでは確認されているため、COX2 阻害薬も温度可変性ポリマーに包埋する薬剤として使用し動物実験を行っている。

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や血管径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。文部科学省科学研究費の助成を受け、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。微小血管系では、主幹動脈と比較して、血管拡張機能におけるポタシウムチャネルの役割がより重要であることが示されつつある。

また、総合医科学研究センターME研究室と共同実験で、以下の実験を施行した。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、血栓溶解効果が大きいことが実証されている。本年度は家兎大腿動脈塞栓モデルに経頭蓋的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、経頭蓋的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 脳塞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おり、虚血モデルに出現する神経学的脱落症状の軽減にも経頭蓋的超音波照射が有用であることが示された。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。

III. 血管内手術

カテーテルを利用した脳血管内治療は低侵襲な21世紀の医療として期待されている。我々は動脈瘤の血管内塞栓デバイスの開発、組織反応の研究、動脈瘤動物実験モデルの研究、脳動静脈奇形モデル、その塞栓療法の評価を行った。

マトリックスコイルの開発：米国カリフォルニア大学において従来金属でできていた動脈瘤治療用のコイルに代わる、サイトカイン、Growthfactorなどを動脈瘤の中に放出することができる、高分子でできたコイルの開発に成功しており、FDAの認可を得、欧米ではすでに臨床応用されている。現在日本国内での臨床応用に向け準備中である。

メビオールゲルの開発：常温では液体で体内の温度で暖められると固体となる Thermo reversible polymer に抗癌剤や生体反応物質を組み合わせた塞栓物質を早稲田大学理工総研と共同で開発し、動静脈奇形、肝臓癌、子宮筋腫の塞栓療法、カテーテル治療後に使用する止血デバイスに応用すべく研究中である。特に止血デバイスに関しては新エネルギー開発機構(NEDO)の研究費を獲得している。こうした治療法は Tissue Engineering あるいは国内では再生医療ともいわれており単なる摘出手術や移植手術にかわる21世紀の治療法として注目されている。

IV. 頭部外傷

近年、頭部外傷における発生メカニズムの解明を目的として、コンピュータシミュレーションによる有限要素解析が適用されている。当教室でも現在までに種々の頭部二次元有限要素法モデルを作成し、衝撃に対して脳内に発生する応力変化について検討してきた。本年度は頭部のCTやMR画像をもとにして、ヘルメットを着用した状態での詳細な頭部三次元モデルを試作した。現在までにヘルメット(帽体およびライナー)、頭皮、頭蓋骨、脳実質、脳室から構成されるモデルが完成している。今後、このモデルに対してメッシングを行い、それぞれのパーツに材料特性を与えて衝撃解析を行う予定である。実際の事故状況を想定した衝撃を与えることにより、解析で得られた脳内応力分布と当該事故による頭部傷害を比較検討できることになり、二輪車事故における頭部外傷の発生メカニズムの解明はもとより、最終的にはより頭部保護性能の高いヘルメットの開発に役立つことになるものと期待される。

臨床研究のひとつとして増悪型の頭部外傷の検討を行った。来院時に意識障害が軽度(Glasgow Coma Scale 9以上)であったにも関わらず、その後には頭蓋内病変に起因して意識障害が進行した70症例を対象とした。このタイプの頭部外傷は頭部外傷による入院症例の約9%に認められ、60歳以上の高齢者、転落事故による受傷、頭蓋骨骨折を伴う症例、来院時CTで出血性病変が確認された症例に高率に発生した。転帰として死亡率51.4%であり、特に60歳以上の高齢者で有意に不良であった。

V. 小児脳神経外科部門

小児脳神経外科部門は、2002年10月診療部として独立、2001年1月より2003年8月の期間内に水頭症112例、二分脊椎82例、頭蓋顔面奇形25例など計355例を診療部データベースに登録した。2003年4月から他大学より3名のvisiting fellowが加わり、活発なる臨床活動をベースに臨床研究を推進している。水頭症では胎児水頭症病態分析、髄液循環動態解析、さらにはドイツとの共同研究で神経内視鏡の開発などを推進し、水頭症の病態と治療に関する研究を進めている。二分脊椎では私共の提唱した二分脊椎・外科解剖学的分類法(EPSAC-SB)に基づいて、発生病態と治療に関する分析を進行させている。頭蓋顔面外科では、年齢に対応した手術手技の開発をテーマにチーム医療を展開させ、臨床研究へと発展させている。さらにドイツ・国際神経神経科学研究所(INI)との共同臨床活動・研究でも成果が上がっている。学会活動としては、第30回国際小児神経外科学会(ISPN)を主宰、また国際内視鏡研究班(ISGNE)の世界会議の事務局、日本小児神経外科学会(JSPN)の学会誌編集を主宰している。

VI. 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、鼻道経由で篩骨洞を経て蝶形骨洞内に至る新しい到達法である。これまでに手術症例は120例を越しており、これらの治療成績等を報告した。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。これらの成果についても報告しており、我々の開発した手技は広く認められた手術法となりつつある。

プロラクチン産性下垂体腺腫に対する治療は今日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。治療薬プロモクリプチン、テルグリド両者について薬物負荷試験結果と治療効果についての関連を報告した。薬物治療に関しては世界的に見ても有数の治療経験を有することから、治療基準作成に向けて長期経過解析可能な243例の治療結果について検討を行い報告し、同時に薬物療法の問題点の指摘を行った。更に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。また、薬物療法に伴う最大の問題点である副作用を軽減する方法として漢方製剤を併用する試みを行っており、今秋この結果をまとめ発表する予定で有る。

VII. 脊椎・脊髄疾患

臨床面における本疾患群の取り扱いに関しては、当講座は全国の神経外科領域のなかにおいて、傑出して多いものと思われる。しかし、全国レベルでも問題となっているが、基礎的研究におけるアクティビティーは高いものとはいえないのが実情である。

脊髄空洞症においては、ラットを用いて、頭蓋頸椎移行部での髄液循環障害を人工的に作成することにより、脊髄内病変の再現を目指している。この障害を惹起させる環境の種類が問題であり、これまで行われていた癌をはじめとする悪性新生物では適当とは判断できず、われわれは、種々の物資を試みている。現在までのところ、シリコンバルーンを用いた手法を取り入れるべく準備をしている段階である。

臨床面においては、脊髄空洞症をはじめ、多様な脊髄疾患を扱っており、臨床的統計その他の検討は引き続き行われている。今後は、最先端医療として、血管内手術を併用した、治療困難な脊髄血管性病変に対する治療を確立していくつもりである。

「点検・評価」

本教室設立当初より、積極的に海外、国内留学による最先端研究への参加を奨励してきていたが、臨床及び基礎的研究にて、フィードバックが起りつつある。その代表的分野として、世界トップレベルの血管内手術の臨床応用を慈恵に提供する運びとなった。大きな組織の中で、徐々にではあるが実績を積み上げつつある段階である。

脳腫瘍に関しては、基礎的研究が樹状突起細胞を用いたものとして確立したあとも、症例の蓄積がな

され、現在再評価の段階まで来ている。

神経外傷に関しては、頭部外傷のシミュレーションが引き続き行われている。これにより頭部外傷の機序からの神経外傷予防が、単に医学レベルの発達のみでなく、社会的に貢献できると思われる。

神経系先天奇形のなかで、重要な位置を占める二分脊椎症に関する発生予防に関しても、3年間にわたり科学研究(阿部班)において、検討が全国レベルで、各科にわたり行われてきた。その実績を高く評価され、班研究の延長の運びとなり、今後も集学的研究が進むことを期待したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Joki T, Oi S, Babapour B, Kaito N, Ohashi, K, Ebara M, Kato M, Abe T. Neuroendoscopic Placement of Ommaya reservoir into a cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2002; 18(11): 629-33.
- 2) Sawauchi S, Beaumont A, Signoretti S, Tomita Y, Dunbar J, Marmarou A. Diffuse Brain Injury Complicated by Acute Subdural Hematoma and Secondary Insults in the Rodents: The Effect of Surgical Evacuation. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 241-2.
- 3) Sawauchi S, Beaumont A, Signoretti S, Tomita Y, Marmarou C, Marmarou A. Diffuse Brain Injury Complicated by Acute Subdural Hematoma in the Rodents: The Effect of Early or Delayed Surgical Evacuation. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 243-2.
- 4) Ohhashi G, Tani S, Murakami S, Kamio M, Abe T, Ohtsukii J. Problems in health management of professional boxers in Japan. *Br J Sports Med* 2002; 36(5): 346-52.
- 5) Ohhashi G, Kamio M, Haruna S, Otori N, Abe T. Endoscopic transnasal approach to the pituitary lesions: Technical Note. *Minim Invasive Neurosurg* 2002; 45(2): 120-3.
- 6) Kojima Y¹⁾, Ohhashi G, Suzuki S¹⁾, Yamamura K¹⁾, Yamamoto I¹⁾ (¹⁾Yokohama City Univ). Comparison of ACTH secretion in Cushing's adenoma and clinically silent corticotroph adenoma by cell immunoblot assay. *Endocr J* 2002; 49(3): 285-92.
- 7) Signoretti S¹⁾, Marmarou A¹⁾, Fatours P¹⁾, Hoyle R¹⁾, Beaumont A¹⁾, Sawauchi S, Bullock R¹⁾, Young H¹⁾ (¹⁾Med Coll Virginia). Application of Chemical Shift Imaging for Measurement of NAA in Head Injured Patients. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 373-6.
- 8) Tani S, Okuda Y, Abe T. Strategy for anterior sacral meningocele. *Neurol Med Chir* 2003; 43: 205-10.
- 9) Oi S, Samii M. Variety of Tumor Extension and Selection of Surgical Approach in Craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2003; 28: 77-81.
- 10) Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H. Can Transcranial Ultrasonication Increase Recanalization Flow With Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 2002; 33: 1399-404.
- 11) 谷 諭, 大橋元一郎, 大槻譲治, 奥野憲司, 阿部俊昭. プロボクシングにおける急性硬膜下血腫の発生に関する検討—過去23年間の統計より—. *日臨スポーツ医学会誌* 2002; 10: 310-4.
- 12) 谷 諭, 磯島 晃, 沼本 R 知彦, 長島弘泰, 阿部俊昭. 頰椎後方要素温存型椎弓形成術. *脊椎脊髄ジャーナル* 2002; 15: 599-604.
- 13) 谷 諭, 磯島 晃, 長島弘泰, 大井静雄, 阿部俊昭. 脊髄係留症候群に対する腰椎短縮, 椎間固定による一治療経験. *脊髄外科* 2003; 17: 47-52.
- 14) 入江是明, 荒井隆雄, 飛田敏郎, 中島真人, 坂井晴男, 井口正道, 矢野一郎. 出生前に診断された水無脳症児に対する治療適応とインフォームドコンセントの問題点. *小児の脳神* 2002; 27: 295-8.
- 15) 沢内 聡, Marmatrou A, Young H, 阿部俊昭. 腰椎持続ドレナージによる特発性正常圧水頭症の診断およびシャント術の評価. 第3回正常圧水頭症研究会研究発表報告集 2003; 62-4.
- 16) 田屋圭介, 寺尾 亨, 中崎浩道, 沢内 聡, 沼本 R 知彦, 山口由太郎, 橋本卓雄. rt temporal base arachnoid cyst を認めた症例. *小児の脳神* 2002; 27: 324-5.
- 17) 沢内 聡. 脳外傷実験モデルにおける高次脳機能障害. *脳の科学* 2002; 24: 631-6.
- 18) 神尾正巳, 大橋元一郎, 清水 純, 阿部俊昭. プロラクチノーマに対する薬物療法の評価 243 例の検討. *日内分泌会誌* 2002; 78: 34-7.
- 19) 村山雄一, 荏原正幸, 立嶋 智, Duckwiler G, Vinuela F. 脳動脈瘤に対する血管内手術—その現状と今後の展望. *脳神外ジャーナル* 2003; 12: 173-8.
- 20) 村上成之. 頭部外傷に対する生体工学的アプローチ. *神経外傷* 2002; 25: 87-92.
- 21) 田中俊英, 長谷川讓, 神吉利典, 赤崎安晴, 諸岡 暁, 結城研司. 慢性型緊張性頭痛に対する釣藤散の臨床効果. *漢方医* 2002; 25(6): 279-83.
- 22) 田中俊英, 長谷川讓, 神吉利典, 林 淳也, 宇井啓人, 宇佐美信乃, 阿部俊昭. 血管内手術と外科手術の併用が有用であった後頭部皮下動静脈瘻を合併した神経

線維腫症の1例。脳神経外科2002; 30(3): 309-13.

- 23) 小川武希, 宿谷郁男, 奥野憲司. 脳血流, 脳代謝のモニタリング 内頸静脈球部酸素飽和度 (Sjo2). Clin Neurosci 2002; 20(9): 1008-9.
- 24) 秋葉洋一, 田澤俊明, 秋葉弥一, 阿部俊昭. 保存的経過観察された未破裂脳動脈瘤65症例の検討—径5mm未満の未破裂脳動脈瘤の危険性について. 脳卒中の外科2003; 31: 18-23.
- 25) 磯島 晃, 野田靖人, 谷 諭, 阿部俊昭. 脊髄空洞症における痛みの頻度と病態. 脊椎脊髄2002; 15(12): 1181-6.
- 26) 荒井隆雄, 入江是明, 秋山雅彦, 上久保毅, 中島真人, 坂井春男, 阿部俊昭. Visual alliesthesiaを呈したfalctentorial meningiomaの1例. 脳と神2002; 54(3): 255-9.
- 27) 小川武希, 川又達朗, 坂本哲也, 小野純一, 徳富孝志, 中村紀夫. 頭部外傷データベース検討委員会報告—総括—. 神経外傷2002; 25: 117-33.
- 28) 大井静雄, Babapour B, 松原 修, 海渡信義, 常喜達裕, 藤井本晴, 大橋一善, 荏原正幸, 加藤正高, 谷諭, 阿部俊昭, Samii A, Samii M. 二分脊椎の発生病態・外科的解剖学的分類 [ESPAC-SB] 別にみた対象分類と神経学的, スケール [SBNS] による成長発達に伴う神経症候の経年的評価と重症度分類. 小児の脳神2002; 27: 213-22.
- 29) 大井静雄, Babapour B, 松原 修, 海渡信義, 船橋鏡一, 吉澤稔治, 山崎洋二. 古典的な顕在性・潜在性二分脊椎の分類法の矛盾と二分脊椎の発生病態・外科的解剖学的にみた分類法の必要性. 小児の脳神2002; 27(4): 328-9.

II. 総 説

- 1) 谷 諭, 大橋元一郎, 大槻譲治, 奥野憲司, 阿部俊昭. スポーツによる脳震盪 現場での対処法1. プロボクシング. 臨スポーツ医2002; 19: 615-8.
- 2) 谷 諭. Tethered cord syndromeの病態生理—尾側脊髄はどのように伸張され, そして, その内では何が起きるのであろうか? 脊椎脊髄ジャーナル2002; 15: 843-8.
- 3) 磯島 晃, 阿部俊昭. 小児神経外科の主な疾患と最新の治療 脊髄空洞症. Clin Neurosci 2002; 20: 304-6.
- 4) 大井静雄. 脳神経・脊髄疾患の画像診断「小児外科医のための画像診断のコツとその解釈」. 小児外科2002; 34: 247-55.
- 5) 大井静雄. 神経発生と中枢神経系奇形. Clin Neurosci 2002; 20(3): 258-62.
- 6) 大井静雄. 二分脊椎症とは: その発生・臨床像と初期治療. 小児看護2002; 25(8): 958-63.

7) 大井静雄. 水頭症に対する胎内治療. 周産期医2002; 32(9): 1163-7.

8) 大井静雄. 顕在性二分脊椎症の治療. 脊椎脊髄ジャーナル2002; 15(8): 833-41.

9) 大井静雄. 神経管閉鎖不全症術後例の長期経過と対応. 発達障害医学の進歩2003; 15: 57-67.

III. 学会発表

- 1) Sawauchi S, Abe T. Delayed traumatic intracerebral hematoma and coagulopathy in the patients diagnosed with a traumatic subarachnoid hemorrhage. The First Joint Symposium of National and International Neurotrauma Society. Florida, Oct.
- 2) 谷 諭, 磯島 晃, 長島弘泰, 阿部俊昭. 片側椎弓切除にてどこまで髄外脊髄腫が摘出できるか. 第61回日本脳神経外科学会総会. 松本, 10月.
- 3) Abe T, Isoshima A, Fukuzumi Y, Takao H, Oi S. Diagnosis and treatment of syringomyelia in childhood. Joint congress of ICAN and AOCNA 2002. Beijing, Sept.
- 4) Abe T, Isoshima A, Fukuzumi Y, Takao H, Oi S. Diagnosis and treatment of syringomyelia: Our Experience with 200 Cases. The 30th Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery. Kyoto, Oct.
- 5) 中島真人, 富井雅人, 結城一郎, 入江是明, 坂井春男. retromastoid approachにおけるMario Sanna incisionの有用性. 第7回日本脳腫瘍の外科学会. 岐阜, 11月.
- 6) 奥野憲司, 高尾洋之, 大橋元一郎, 大槻譲治, 谷諭. プロボクシングにおける試合後の鼓膜温測定の意味. 第7回日本頭部顔面外傷研究会. 東京, 11月.
- 7) Terao T, Takahashi H, Yokochi F, Taniguchi M, Okiyama R, Hamada T, Hasegawa N. Hemorrhagic Complication due to Stereotactic Surgery in Movement Disorder. 70th American Association of Neurological Surgeons Annual Meeting. Chicago, Apr.
- 8) 寺尾 亨, 高橋 宏, 横地房子, 谷口 真, 沖山亮一, 浜田生馬, 長谷川有美. 不随意運動に対する定位的温熱凝固および電極留置手術の出血性合併症についての比較, 検討. 第61回日本脳神経外科学会総会. 長野, 10月.
- 9) 常喜達裕, 荒井隆雄, 菊池哲郎, 赤崎安晴, 阿部俊昭. 悪性脳腫瘍初代培養細胞における選択的COX-2阻害薬の効果. 第61回日本脳神経外科学会総会. 長野, 10月.
- 10) Takahashi K, Nakazaki H, Nakahara S, Oi T,

- Abe T. Experimental study for the pathogenesis of dysraphism in the Splotch delayed mouse. The 30th Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery. Kyoto, 10月.
- 11) Saguchi T, Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Nakayama N, Nakagawa K, Furuhashi H. Effect of ultrasound on ischemic brain tissue in rats. 3rd International symposium on sonodynamic therapy. Fukuoka, Mar.
 - 12) 佐口隆之, 石橋敏寛, 古幡 博, 秋山雅彦, 尾上尚志, 中川清隆, 阿部俊昭. 経頭蓋超音波照射を併用した脳血栓溶解療法. 第61回日本脳神経外科学会総会. 松本, 10月.
 - 13) Ebara M, Nien YL, Murayama Y, Duckwiler GR, Frazee JG, Mortin NA, Vinuela F. Endovascular Treatment of Giant Intracranial Aneurysms. The 2002 annual meeting of the Congress of Neurological Surgeons. Philadelphia, Sept.
 - 14) Tateshima S, Sinha S, Grinstead J, Nien YL, Zauner A, Villablanca JP, Murayama Y, Ebara M, Tanishita K, Vinuela F. Intraaneurysmal flow-dynamics Part 1: Flow Visualization Using Phase-Contrast MRI and Laser Doppler Velocimetry. American Association of Neurological Surgeons Section on Cerebrovascular Surgery Annual Meeting. Phoenix, Feb.
 - 15) 荏原正幸, 村山雄一, Nien YL, 立嶋 智, Duckwiler G, Vinuela F. 巨大脳動脈瘤の血管内治療. 第61回日本脳神経外科学会総会. 松本, 10月.
 - 16) 村上成之, 高尾洋之, 西本哲也, 鈴木直樹, 高津光洋, 中村紀夫, 阿部俊昭. 乗用車用ヘルメット着用における頭部三次元有限要素法モデル作成の試み. 第38回日本交通科学協議会総会. 熊本, 6月.
 - 17) 中崎浩道. 先天性二分脊椎マウスに対する葉酸投与の検討. 第19回日本二分脊椎研究会. 名古屋, 6月.
 - 18) 大井静雄. 発生・発達段階にある神経機能の可逆性からみた手術理論と手術手技. 第61回日本脳神経外科学会総会. 松本, 10月.
 - 19) 村山雄一. 脳動脈瘤に対する血管内手術 今後の展望: 生分解性ポリマーを応用したマトリックス コイルについて. 第61回日本脳神経外科学会総会. 松本, 10月.
 - 20) 村山雄一. GDCを用いた脳動脈瘤血管内手術, 10年の歩み. 第61回日本脳神経外科学会総会. 松本, 10月.
 - 21) Abe T. Diagnosis and Treatment of Cervical Spinal Cord Tumors. 2003 Joint Neurosurgical Convention MtBandai & PPNC. Honolulu, Feb.
 - 22) Oi S. A New Concept of Neuroendoscopy: Oi-Samii Handy Pro And The Specific Technique In Approach To The Third Ventricle Tumors/Cysts. The 30th Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery. Kyoto, Oct.
 - 23) Oi S. Surgical concepts of fetal hydrocephalus and dysraphism with its specific plasticity. Joint congress of ICNA and AOCHNA 2002. Beijing, Sept.
- #### IV. 著 書
- 1) 谷 諭. ケージを用いた手術 頸椎. 戸山芳昭, 阿部俊昭. 脊椎脊髓の手術. 東京: 三輪書店; 2002. p. 237-40.
 - 2) 坂井春男, 中島真人, 大塚俊宏, 荒井隆雄, 入江是明. 松果体部病変に対する Park-bench infratentorial supracerebellar approach の有用性. 長尾省吾. 脳腫瘍の外科. 大阪: メディカ出版; 2002. p. 85-91.
 - 3) 阿部俊昭. 4. 脊髓空洞症 1) Chiari I型奇形に合併する脊髓空洞症の手術—大後頭孔拡大術—. 戸山芳昭, 阿部俊昭. 脊椎脊髓の手術. 東京: 三輪書店; 2002. p. 349-52.
 - 4) 阿部俊昭. 脳底部くも膜炎に合併した脊髓空洞症の手術. 戸山芳昭, 阿部俊昭. 脊椎脊髓の手術. 東京: 三輪書店; 2002. p. 353-6.
 - 5) 大井静雄. 出生前胎内診断とその管理. 橋本信夫. 脳神経外科 臨床指針. 東京: 中外医学社; 2002. p. 520-7.
- #### V. その他
- 1) 阿部俊昭. 脊髓空洞症の発生機序と外科的治療. Hokkaido Neurosurgical Forum. 札幌, 3月.
 - 2) 阿部俊昭. 二分脊椎症 葉酸の摂取で予防できる. Brain 2002; 69: 9-11.
 - 3) 阿部俊昭. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託二分脊椎症研究班ホームページ開設報告. Brain and Spinal Cord 2002; 9: 7.
 - 4) 大井静雄. 水頭症病態の多様性と各病態に対応したシャントシステムの選択と設定. 水頭症治療セミナー. 東京, 4月.
 - 5) 大井静雄. 「新たな神経内視鏡の概念とその手術手技」 Oi-Samii Handy Pro [Karl Storz, Germany] の開発と第三脳室病変における手術手技. 第56回静岡県脳神経外科集談会. 静岡, 4月.
 - 6) 高橋浩一. Book and Journal Review: A Model of Pulsations in communication Hydrocephalus. 小児の脳神 2002; 27: 420-1.
 - 7) 高橋浩一. Book and Journal Review: Choroid Plexectomy Reduces Neurosurgical Intervention in Patients with Hydrocephaly. 小児の脳神 2003; 28:

52-3.

8) 村上成之. 乗用車用ヘルメット着用における頭部三次元有限要素モデル作成の試み. 交通科学研究資料集 2002; 43: 47-8.

形成外科学講座

教授: 栗原 邦弘	頭蓋・顎顔面先天異常
助教授: 内田 満	末梢神経再建
講師: ニノ宮邦稔	顔面・四肢外傷
講師: 武石 明精	骨・軟部組織再建
講師: 松浦慎太郎	手の外科
講師: 松井 瑞子	四肢血行再建・ レーザー治療
講師: 宮脇 剛司	頭蓋・顎・顔面先天異常
講師: 岸 陽子	四肢先天異常

研究概要

I. 基礎研究

1) 粘膜移植による Prelaminated Flap

犬の実験モデルで舌下粘膜で裏打ちした皮弁を組織拡張器で拡大することで短時間により多くの粘膜組織が得られる事を確認した。また犬下腿に作成した粘膜裏打ち皮弁を拡張した後、頬部に作成した全層組織欠損部を同皮弁の血管柄付き組織移植で再建できる事を報告した。本年は下眼瞼欠損症例に臨床応用した。今後は培養した粘膜細胞を皮下あるいは筋層内にあらかじめ挿入した組織拡張器の周囲に注入して体内に粘膜裏打ちの有る Cavity 形成を目指す。

2) ウサギ頭蓋骨骨欠損に対する人工骨の応用

体重 3,000~3,500 g の雌の日本白色家兎頭頂骨に直径 9.5 mm の円形の骨欠損を作成し、円盤状・顆粒状の β -TCP を充填してコントロール群と比較し、骨新生を観察している。2002 年の日本形成外科学会基礎学術集会で顕微鏡所見・強度試験・X 線による観察を報告したが、さらに検体数を増やし検討を進めている。今後は臨床応用の可能性について検討する。

3) ラット皮膚創傷治癒におけるアポトーシス

今までにラット皮膚創傷治癒過程には前期 (48 hr) と後期 (168 hr) をピークとする 2 相性のアポトーシスがおきること、前期アポトーシスは FasL 誘導性であり、基底膜関連タンパクであるラミニン A 鎖を誘導する働きがあることがわかった。さらに上皮系細胞が分化するときに現れるタンパク CR3/43 を染色すると、6 hr より線維芽細胞が染色され、24 hr で上皮再生予定部位である痂皮下層のマトリックス部に、ラミニン A 鎖に先んじて局在性が現れた。線維芽細胞が放出する上皮系の分化関連物質がアポトーシスおよび基底膜誘導のシグナルとして

働いている可能性がある。今後はアポトーシスの進行を段階的にとらえ、どの時期にアポトーシスが始まり、どの時期に最終段階まで至るかを、アポトーシス初期のスイッチであるカスパーゼ3とアポトーシス完了のシグナルである m-RNA を検出して、上皮系細胞誘導物質との経時的関連性を解明する。

4) 絞扼性神経障害の実験的研究

ウイスター系雄ラットの単徑靭帯を用いて大腿神経の絞扼モデルを作成し、術後1~15週の絞扼部大腿神経の組織学的所見を観察した。絞扼後から軸索数が減少する一方、代償的に軸索径が拡大するという結果が得られた。平成14年度は絞扼後初期の変性度を観察するため、絞扼を8週間に短縮し3種類の絞扼方法でモデルを作成した。各モデルの絞扼部末梢の神経を採取し、電顕上観察した。シュワン細胞数や軸索内のアイランド形成から軸索再生の時期を想定して、絞扼の強度を比較した。

5) 先天異常症例の遺伝子解析

2002年度はアペール症候群7例のDNA検索をBlood & Cell Culture DNA Kits (QIAGEN) を用いて行なった。Ser252Pro 2例、Pro253Arg 5例であった。また尺側列形成不全例1例、Treacher-Collins syndrome 1例のDNAの検出、頭蓋骨早期癒合症9例のダイレクトシーケンスを行った。

II. 臨床研究

1) 唇裂・口蓋裂

口蓋裂単独例の合併先天異常を検討した。過去34年間の口蓋裂単独例は209例で、6カ月以上の経過観察を行えたのは183例(男59例,女124例)であった。合併先天異常は47例(男21例,女36例)27.2%にみられた。硬軟口蓋裂,軟口蓋裂,粘膜下口蓋裂の3型と部位別に分け検討した。合併先天異常の多いものとして顔面・耳・口腔内では、舌小帯短縮症が7例,体幹では心疾患が8例,鼠径ヘルニアが5例,四肢では先天股関節脱臼が3例,中枢神経系では精神発達遅延が11例であった。症候群はPierre Robin 症候群とApert 症候群がそれぞれ11例であった。第26回口蓋裂学会,第42回先天異常学会,Cleft 2002 で発表した。

2) 乳房再建

遊離腹直筋皮弁を用いた乳房再建患者で、穿通枝皮弁で行った患者と穿通枝周囲の筋体をつけて皮弁を採取した患者での、手術時間,出血,皮弁や腹部の合併症について2002年形成外科学会で発表した。広背筋皮弁で再建した患者の皮弁採取部痛について検討し,肋間神経外側皮枝の関与について2003年日

本形成外科学会で発表する。遊離皮弁での再建時にはドップラーで吻合に適した血管検索を行っている。さらに術前に3D-angioCTで,下腹壁動脈,胸背動脈,内胸動脈の画像検査を行い各血管の位置,分枝,内胸動脈では胸骨や肋骨との位置関係を分析している。

3) マイクロサージャリー

本年度のマイクロサージャリーは,再接着11例,遊離皮弁20例であった(Antero-lateral thigh flap 7例, DIEP flap 10例, hemipulp flap 1例, toe to finger 1例, muscle flap 1例)。切断指再接着術後の形態・機能障害例,下腿に対する遊離皮弁による再建を報告した。下眼瞼の全層再建に, Prelaminated mucosa-lined free forearm flap を応用した。今後,眼瞼や鼻部などの全層欠損再建法の一つになると考える。

4) リンパ浮腫

本年度は9例に手術を行った。成績は,極めて有効な症例はまだ少ないが,まったく無効な症例はなく,ほとんどの部分的な(下腿のみや大腿部のみ)改善を認めた。罹患期間が長いほど改善度は低く,早期紹介を各関連科にお願いしていきたい。今後は長時間に及ぶ全身麻酔下の手術という患者さんに与えるリスクを軽減するため,硬膜下や局所麻酔下での手術や,下肢を下腿・大腿に分けて手術を行うなどの方法を検討したい。リンパ管造影などの術前評価も,放射線科と協力して更に充実させたい。

5) 頭蓋縫合早期癒合症

Apert 症候群19例, Crouzon 病6例, Pfeiffer 症候群2例, 9p-症候群1例の計28例を検討した。Front-orbital advancement による減圧手術時期は視神経乳頭所見,指圧痕,発達, DQ 評価を考慮して決定する。Craniosynostosis に対する手術は,初回減圧は頭蓋内容積が正常見と同じになる生後6カ月より前に,再狭窄予防のために早期癒合部の骨切除が良く,中顔面骨きり手術時期は6歳以降が適応と考える。幼児期早期にFOA+Le Fort III distraction を同時に行い気道改善とDQの改善が得られたが,幼児早期の顔面骨操作による成長障害,付随する変形の評価は長期経過観察が必要と考える。

6) 下肢静脈瘤

1994年から局所麻酔下に高位結紮術と硬化療法を行なっている。硬化療法を始めた当初,伏在静脈瘤に対して硬化療法とS-F junction またはS-P junction の1カ所のみでの結紮を行っていたが,不全交通枝の弁不全による再発をみた。このため術前の静脈造影検査やドップラー検査で不全交通枝が明ら

かな場合はこれらの結紮も行っている。治療回数を減らすため硬化療法と高位結紮は同時に行う。うつ滞性皮膚炎が高度の場合、高位結紮、不全交通枝の結紮を先に行い、消炎後に硬化療法を行う事もある。2002年より症例により3DCTを行い有用性、問題点を検討している。

7) レーザー

全身麻酔下レーザー治療例は、Qスイッチルビレーザ70例、色素レーザー（およびKTPレーザー）49例で、昨年度とほぼ同数であった。太田母斑、扁平母斑などの小児例に対するQスイッチルビレーザ治療は、就学前にある程度治療を終えることを目的とし、1歳前後の早期より治療を開始することで比較的良好な成績を得ている。成人例でも広範囲レーザー治療では全麻レーザーを勧めている。

8) 裂手症に関する臨床研究

188例の裂手症症例中、初診時未治療でレントゲン写真を検討できた120例179手を検討した。男85例、女35例で、罹患肢は両側59例、片側61例であった。当講座の中村、丸毛、増澤分類および手の先天異常分類マニュアルを用いて分類した。中村分類で26%、丸毛分類で10%、増澤分類で3%の分類不能例があったが、手の先天異常分類マニュアルでは全て分類された。治療法は、裂隙閉鎖は一側の指側面の矩形弁で指間形成し掌背側のZ形成を用いたが、福本が1988年に報告した直線法に近い閉鎖法で整容的改善を行っている。中手骨Alignmentの矯正は、絹糸や鋼線で引き寄せる方法から靭帯性腱鞘、骨膜を用いる方法に変わった。複数指列欠損例は、機能面から裂隙閉鎖量を考慮する必要があった。

9) 巨指（趾）症の治療

過去35年間に巨指（趾）症は103例であった。手34例、足69例、手足罹患は7例、左右両側罹患例は手足ともに4例ずつであった。Tentamy分類で各症例を分類し、同分類に属さない骨の著名な肥大と骨軟骨の過形成を伴うものをHyperostotic macrodactylyと分類した。分類に応じた治療経過、治療法を検討し第46回日本形成外科学会総会、第43回日本先天異常学会で報告した。

「点検・評価」

臨床研究に関して

主として唇裂口蓋裂、乳房再建、マイクロサージェリー、リンパ浮腫、頭蓋縫合早期癒合症、下肢静脈瘤、裂手症に関する臨床研究、巨指趾症の治療、などについて臨床研究を行った。ドイツ、ミュンヘン

で行われたCleft 2002では“Corrective Rhinoplasty Using Split Rib Bone Graft”, “Alveolar bone grafting of primary and early secondary vs mucoperiosteal repair. —Cepharometric analysis of long term follow-up studies—”, “Congenital anomalies accompanied with cleft palate”を報告した。第45回日本形成外科学会学術集会において“マイクロサージェリー手術における血行不良皮弁の救済法”についてシンポジウムで講演した。また第20回日本頭蓋顔面外科学会パネルディスカッションで“Syndromic Craniosynostosisの治療例の治療時期と治療法の検討”を発表し、現在当講座で行っている仮骨延長法を含めた集学的治療について報告した。手足先天異常の治療では第42回日本先天異常学会総会にて“四肢先天異常の創外固定器を用いた軟部組織延長”, “手足先天異常症例の検討”を報告し、Journal of Bone & Joint Surgery誌に“Bone-lengthening for symbrachydactyly of the hand with the technique of callus distraction”を掲載した。さらに第45回日本形成外科学会学術集会において“母指形成不全症の臨床像による形態、機能解析”を報告し日本形成外科学会奨励賞を獲得した。

基礎研究に関して

口腔再建などに広く応用可能な粘膜裏打ち皮弁を開発し“An Experimental Study: Easy Tissue Expansion of Mucosa-lined Prelaminated Flap for Cheek Reconstruction in Canine Model”をPlastic and Reconstructive Surgery誌に掲載した。頭蓋顔面領域の基礎研究では“ウサギ頭蓋骨欠損に対する人工骨の応用”について円盤状・顆粒状の β -TCPを用いて研究を行い、第11回日本形成外科学会基礎学術集会で“ β -TCP (β -Tricalcium Phosphate)の骨再生能—家兎頭蓋骨欠損部骨再生—”を発表、さらに“創傷治癒におけるアポトーシスと基底膜修復機能との関連性”について報告した。さらに科学技術研究補助費の奨励研究として“絞扼性神経障害の実験的研究”を同学術集会にて報告した。先天異常症例の遺伝子解析については今後幅広く検討を行っていく予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Miyawaki T, Masuzawa G, Hirakawa M, Kurihara K. Bone-lengthening for symbrachydactyly of the hand with the technique of callus distraction. J Bone Joint Surg Am 2002; 84A: 986-91.

- 2) Jackson IT (Inst Craniofac Reconstr Surg), Miyawaki T. Endoscopic Harvesting of Free Temporoparietal Fascial Flap to Improve Donor Site Morbidity. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 826.
- 3) Miyawaki T, Degner D¹⁾, Jackson IT¹⁾, Barakat K¹⁾, Elmazar H¹⁾, Moreira A¹⁾, Silberberg B¹⁾, Andrus L¹⁾, Gilsdorf M¹⁾ (Inst Craniofac Reconstr Surg). An Experimental Study: Easy Tissue Expansion of Mucosa-lined Prelaminated Flap for Cheek Reconstruction in Canine Model. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1978-85.
- 4) Miyawaki T, Jackson IT¹⁾, Elmazar H¹⁾, Bier UC¹⁾, Barakat K¹⁾, Andrus L¹⁾, Williams F¹⁾ (Inst Craniofac Reconstr Surg). The Effect of Low Molecular Weight Heparin in Skin Flap Survival. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1994-9.
- 5) Miyawaki T, Jackson IT (Inst Craniofac Reconstr Surg). Reply: The Effect of Low Molecular Weight Heparin in Skin Flap Survival. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1580.
- 6) Elmazar H¹⁾, Jackson IT¹⁾, Miyawaki T, Barakat K¹⁾, Andrus L¹⁾, Bradford M¹⁾ (Inst Craniofac Reconstr Surg). The Efficacy of Gore-Tex vs. Hydroxyapatite and Bone Graft in Reconstruction of Orbital Floor Defects. *Eur J Plast Surg* 2003; 25: 362-8.
- 7) Moreira-Gonzalez A¹⁾, Jackson IT¹⁾, Miyawaki T, Barakat K, DiNick V¹⁾ (Inst Craniofac Reconstr Surg). Clinical Outcome in Cranioplasty: Critical Review in Long-term Follow-up. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 144-53.
- 8) Tsukuno M, Kita Y, Kurihara K. A case of midline cervical cleft. *Congenit Anom* 2002; 42: 143-5.
- 9) 平瀬雄一. 特集【四肢の形成手術】上肢 手の外傷 指尖部損傷の処置と再建. *形成外科* 2002; 45(増刊): 63-8.
- 10) 松井瑞子. 特集【四肢の形成手術】下肢 足の先天異常 分類. *形成外科* 2002; 45(増刊): 139-50.
- 11) 栗原邦弘, 赤松久子, 宇井啓人. 鋼線誘導筒付整復鉗子を用いた経皮的指骨骨折固定. *日形会誌* 2002; 22: 189-94.
- 12) 中村晶子. 2相性アポトーシスの創傷治癒における役割 基底膜新生と Fas/FasL の関連性についての免疫組織学的研究. *日形会誌* 2002; 22: 282-93.
- 13) 西岡弘記, 内田崇之, 渡辺規光, 栗原邦弘. 体操競技によって発生した示指伸筋腱皮皮下断裂の1例. *日形会誌* 2002; 22: 315-8.
- 14) 武石明精, 篠田明彦. 耳下腺脂腺癌 (sebaceous carcinoma) の経験と耳下腺脂腺細胞. *日形会誌* 2002; 22: 820-5.
- 15) 武石明精, 石田勝大, 宇井啓人, 栗原邦弘. 頬上皮肉腫における遊離筋肉移植の経験. *日形会誌* 2003; 23: 38-44.
- 16) 内田 満, 栗原邦弘, 増沢源造. Dupuytren 拘縮の手術に伴う合併症の検討. *日手会誌* 2002; 19: 507-10.
- 17) 栗原邦弘, 林 博之, 松井瑞子, 小林正大. 足趾移植による手・指再建症例の検討. *日本マイクロ会誌* 2002; 15: 187-95.
- 18) 岡 壽士(昭和大), 松井瑞子, 桐田孝史, 町田 宏, 伊津野久紀, 宇山 亮. 手術手技 大臀筋皮弁を用いた下部直腸難治性瘻孔の切除. *手術* 2002; 56: 487-92.
- 19) 吉村 剛, 加藤孝邦, 齊藤孝夫, 飯田 実, 武石明精. 前頭骨に発生した Aneurysmal bone cyst の1症例. *耳鼻展望* 2002; 45: 54-8.
- 20) 野嶋公博, 大村愉己, 林 博之, 松浦慎太郎, 栗原邦弘. 上殿動脈穿通皮弁による仙骨部褥瘡の治療. *日外科系連会誌* 2002; 27: 768-72.
- 21) 松井瑞子. 炭酸ガスレーザーによる糖尿病性潰瘍の治療. *診療と新薬* 2002; 39: 271-2.

III. 学会発表

- 1) 栗原邦弘. (教育講習会) 手の先天異常の治療. 第45回日本形成外科学会学術集会. 長崎, 4月.
- 2) 宮脇剛司, 篠田明彦, 築野真理, 大井静雄, 海渡信義, ニノ宮邦稔, 栗原邦弘. (パネルディスカッション) Syndromic Craniosynostosis の治療例の手術時期と治療法の検討. 第20回日本頭蓋顎顔面外科学会. 東京, 11月.
- 3) 野嶋公博, 松浦慎太郎, 大村愉己, 安達 世, 森 克哉, 栗原邦弘. 下腿部穿通皮弁を用いた治療経験. 第45回日本形成外科学会学術集会. 長崎, 4月.
- 4) 武石明精, 石田勝大, 喜多陽子, ニノ宮邦稔, 松井瑞子, 栗原邦弘. 遊離腹直筋皮弁による乳房再建の検討. 第45回日本形成外科学会学術集会. 長崎, 4月.
- 5) 篠田明彦, 宮脇剛司, ニノ宮邦稔, 内田 満, 栗原邦弘. 当科における Craniofacialsynostosis に対する骨延長の検討. 第45回日本形成外科学会学術集会. 長崎, 4月.
- 6) 赤松久子, 松井瑞子, 内田 満, 栗原邦弘. 当科における老人性眼瞼下垂の治療経験. 第45回日本形成外科学会学術集会. 長崎, 4月.
- 7) 小林正大, 石田勝大, 松浦慎太郎, 平川正彦, 栗原邦弘. 当科における上肢・手部悪性腫瘍手術例の検討. 第45回日本形成外科学会学術集会. 長崎, 4月.
- 8) 松井瑞子, 赤松久子, 西岡弘記, 栗原邦弘. KTPレーザーによる Vascular malformation の治療経験. 第

- 45 回日本形成外科学会学術集会。長崎，4 月。
- 9) 内田 満，栗原邦弘，増沢源造。Dupuytren 拘縮の手術に伴う合併症の検討。第 45 回日本手の外科学会学術集会。新潟，4 月。
- 10) ニノ宮邦稔，栗原邦弘，内田 満，渡辺規光，篠田明彦，小林正大。口蓋裂単独例と合併先天異常の検討。第 26 回日本口蓋裂学会総会・学術集会。岡山，5 月。
- 11) 喜多陽子，小林正大，栗原邦弘。四肢先天異常の創外固定器を用いた軟部組織延長。第 42 回日本先天異常学会総会・学術集会。浜松，7 月。
- 12) Kita Y. Corrective Rhinoplasty Using Split Rib Bone Graft. CLEFT2002. Munich, Sept.
- 13) Kurihara K, Uchida M, Miyawaki T, Nakamura A. Alveolar bone grafting of primary and early secondary vs mucoperiosteal repair—Cephalometric analysis of long term follow-up studies—. CLEFT2002. Munich, Sept.
- 14) Miyawaki T. Congenital anomalies accompanied with cleft palate. CLEFT2002. Munich, Sept.
- 15) Kurihar K. Diagnosis and Treatment of Congenital Longitudinal Deficiencies of the Hand and Upper Extremity. The 13th China-Japan Joint Meeting on Plastic Surgery. Nanjing, Sept.
- 16) Ui K, Kurihara K, Uchida M, Ninomiya K. Augmentation Rhinoplasty Using Split Rib Bone Graft. The 13th China-Japan Joint Meeting on Plastic Surgery. Nanjing, Sept.
- 17) Miyawaki T, Jackson IT¹⁾, Moreira-Gonzales A¹⁾, Barakat K¹⁾, DiNick V¹⁾ (¹Inst Craniofac Reconstr Surg). Clinical Outcome in Cranioplasty: Clitical Review in Long-term Follow-up. The 4th Asian Pacific Craniofacial Association Conference. Tokyo, Oct.
- 18) 中村晶子，渡辺利明，栗原邦弘。創傷治癒におけるアポトーシスと基底膜修復機能との関連性。第 11 回日本形成外科学会基礎学術集会。仙台，10 月。
- 19) 篠田明彦，渡辺規光，ニノ宮邦稔，鈴木文恵，小林正大，内田 満，栗原邦弘。 β -TCP (β -Tricalcium Phosphate)の骨再生能-家兎頭蓋骨欠損部骨再生-。第 11 回日本形成外科学会基礎学術集会。仙台，10 月。
- 20) 赤松久子，松井瑞子，内田 満，栗原邦弘。絞扼性神経障害の実験的研究。第 11 回日本形成外科学会基礎学術集会。仙台，10 月。
- 2) 中村晶子。2 相性アポトーシスの創傷治癒における役割—基底膜新生と Fas/Fas-L の関連性についての免疫組織学的研究—。第 8 回ケロイド・肥厚性癬痕研究会記録集 2003；38-42。
- 3) 栗原邦弘。Commentary by Professional Expert. 小児の脳神経 2003；28：47。

V. その他

- 1) 栗原邦弘。自転車乗りのためのお尻と股下の簡単解剖学 最もプレッシャーのかかる自転車のインターフェイス。BiCYCLE CLUB 2002；211：34-5。

心臓外科学講座

教授：橋本 和弘	後天性心疾患の外科・体外循環の研究
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
助教授：中村 讓	先天性心疾患
助教授：佐々木達海	後天性心疾患
講師：益子 健男	大動脈の外科・虚血性心疾患
講師：高倉 宏充	弁膜症の外科・虚血性心疾患

研究概要

I. 遺伝子治療による血管新生・細胞移植による心臓再生に関する研究

心臓は、個体の臓器代謝や機能の保持にかかせない循環機能を司り、これにより生命維持の中核と位置づけられる。また、個体発生においてはいち早く分化を果たし、他の臓器の分化形成をおすすめる役割を担っている。しかし、この特異的に分化した機能を有する心臓には、再生能がない。そのため一部の心筋細胞に障害が生じた場合、障害心筋の機能を他の心筋が代償しようとして、過度の負担を受けてしまう。このような心筋障害は、雪だるま式に増大し、最終的に重症心不全の状態となり、生命維持が困難な状況へと進んでしまう。現在、障害心筋の機能代償の治療法としては、移植以外にないと言えるが、移植医療はドナー不足などの問題により、円滑に機能していないのが現状である。

ここで、我々は障害心筋を再生するために、遺伝子導入による治療法の確立を試みる。HIF-1 α 遺伝子導入により、虚血にさらされ死に瀕している心筋細胞に新しい血管新生を促進させ、再循環を巡らせる。つまり、心筋機能を再生させるというアプローチである。

また、心筋細胞として分化の完了した細胞は、それ自体には再生能がない。これに対し、遊離広背筋で代用するという研究は数多くなされ、臨床応用も進められている。しかし本来違う性質であることが最大の問題点であり、これを解決するために骨格筋から心筋への分化誘導を試みるのが非常に重要となってくる。さらに、遊離広背筋に部分的虚血が生じてしまうことも問題である。この虚血による機能低下を、HIF-1 α 導入での血管新生により解消する。加えて、虚血心のモデルを作製し、虚血心筋に直接

HIF-1 α 導入を行い、血管新生を促し、心機能改善を実験的に証明する。さらに、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も実験的に検討する。

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. 開心術中心筋障害および心筋保護法に関する基礎・臨床的研究

開心術中外科的心筋保護法に関する基礎研究としてブタ *in vivo* 人工心肺 model を用いて白血球除去フィルターによる再灌流障害軽減、術後 LOS に対する Warm Blood Cardioplegiac Cardiac Arrest による化学的心筋蘇生法 (Rescue Blood Cardioplegia) ATP sensitive K channel opener Nicorandil 添加など多くの研究を実施し、その結果を臨床心筋保護戦略の実験的根拠として反映した。この結果をふまえた臨床研究により重症後天性心疾患に対する統合的血液心筋保護戦略 Integrated Blood Cardioplegia (BCP) の臨床的意義を確立した。さらに現在 PDEIII inhibitor による活性酸素消去効果を同実験系により検討中である。

III. 電気的形質転換後の自己骨格筋による心室形成術の基礎的研究と先天性心疾患への応用に関する前臨床研究

10年に亘る一連の基礎研究の結果、慢性高頻度電気刺激により骨格筋の耐疲労特性は著しく向上し、電気的トレーニング後の骨格筋ポンプは左心系部分補助もしくは右心系補助に十分な収縮力を有することが示された。これら基礎的研究成果に基づき臨床応用を想定した前臨床的研究として、自己骨格筋を用いたチアノーゼ性心疾患の新しい手術術式の確立および臨床応用を目指した一連の実験的研究を行った。実験的に検討した様式として Skeletal muscle ventricle (SMV), Right ventricular dynamic cardiomyoplasty (DCMP), 骨格筋導管による dynamic Fontan は、生理的 CVP の条件下に高肺血管抵抗下でも右室切除前と変わらぬ肺血流量を維持し得た。

以上の一連の実験的研究により自己骨格筋グラフによる dynamic Fontan は、肺高血圧を伴うフォンタン手術適応外の単心室症並びに単心室類似疾患に対する新しい治療法となる可能性が示唆された。

さらに現在支配神経切断後の完全遊離骨格筋 graft による心室形成術に関する基礎研究を実施している。

IV. 先天性心疾患外科治療に関する臨床研究

1. 複雑心奇形に対する Fontan 型手術の適応と術式

解剖学的 2 心室修復 Biventricular repair が不能な各種複雑心奇形に対する機能的修復術として Fontan 型手術が唯一広く施行されているが、様々な危険因子を有する Fontan 適応境界症例に対する厳密な適応条件逸脱症例ではその手術成績は不良であった。近年、これら様々な危険因子を有する Fontan 適応境界ハイリスク症例に対する二期的 Univentricular repair の有用性が報告されているが、これら段階的アプローチの最終的達成率累積生存などのおよぼす客観的意義と一期的・二期的の治療方針選択基準さらに最終手術条件などに関しては確立された基準は存在しない。

Fontan 適応境界症例に対する段階的アプローチの意義と治療方針選択手術適応条件を明確にすることを目的に一連の臨床研究を実施した。この結果 1) 複数の危険因子を有する重症例 (危険因子数 > 3, Score > 7) は段階的手術の適応とすべきで、手術方針の選択に際して Fontan Risk Score による総合的 Fontan 手術危険度の客観的評価が有用であることが示唆された。また最終的 Fontan 適応決定に際して Glenn SVCP, Fontan Index による評価が有用であることが示唆された。

また手術術式における研究としては自己組織のみを用いた Fontan 手術の術式と中期遠隔成績の検討を行い、本法により良好な術後遠隔期 QOL が得られる可能性が示唆された。

2. その他の臨床研究としては Pulmonary Autograft による Aortic root replacement (ROSS 手術) の中期遠隔成績ことに autograft durability, 高度の size mismatch を有する症例に対する annuloplasty や弁輪拡大手技の効果, 右室流出路再建術式をめぐっては問題などを中心とした検討や、ファロー四徴症に対する Conotruncal repair 法, PTFE 弁つき異種心膜パッチの中期遠隔期心機能と QOL の検討など多くの手術症例の集計分析による臨床研究を報告した。

V. 弁膜症に関する研究

1. 大動脈弁に関する研究

至適人工弁サイズについての検討

大動脈弁疾患に対する手術は、その多くは人工弁置換術でありこれまでに機械弁、生体弁による置換術が行われている。なかでも至適人工弁サイズの決定には機械弁、生体弁の置換術後に心臓カテーテル検査やドプタミン負荷エコー検査を施行して左心室の圧、容量負荷の変化と体表面積の関係を調べ心機能評価、運動対応能の改善度を検討してきた。これらの研究成果をさらにすすめ遠隔期、さらに今後の治療方針の指標となるエビデンスを蓄積しより適格な弁サイズを選択できるよう検討をすすめる。

大動脈弁置換術の至適時期についての研究

大動脈弁狭症の手術適応と至適時期については、a) 狭心痛、失神発作、心不全などの症状が出現した場合 b) 収縮期圧較差が 50 mmHg 以上で心電図上ストレインパターンの認められるもの c) 重症大動脈弁狭窄症でも圧較差が高く、手術により救命の可能性のあるものなどが一般的であると思われるが、さらに予後を規定する因子については、LVMI が術前に 300 g/m² 以上の症例では術後遠隔期に左室の収縮能及び拡張能は正常域に回復しなかったなどの臨床結果を得ている。BNP (Brain Natriuretic Peptide) は簡便に測定でき左室収縮機能、左室心筋重量と密接に関係し変動することなどがすでに示されており本症の手術適応の決定や予後規定に有用であると思われるがこれまでにまとまった報告はない。今回、手術になった症例の BNP 値からその回復度を検討し手術時期や予後規定因子の 1 つとして BNP がどのように関係しているかを検討中である。

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 130 症例を経験し、2 例を除き良好な早期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術後早期に検討し、良好な結果を報告して来た。今後は遠隔期における成績 (弁機能、心機能) から、手術術式の細かい分析をさらにすすめ、弁形成術の確実性と案安全性をさらに検討してゆく。

3. 細菌性心内膜炎に関する検討

過去 23 年間にわたり教室にて経験した細菌性心内膜炎患者 85 例の原因、手術術式とその早期成績を検討した。活動期例は 56 例で 1992 年以前の前期 (30

例)とその後の後期(26例)にて検討を加えた。前期においては術後の合併症発生率が高く、死亡例6例を認めたが、後期においては起炎菌としてMRSA(E)の耐性菌の増加にもかかわらず2例の手術死亡で成績は改善した。今後はその遠隔成績に関してアンケート調査を遂行していく予定である。

VI. 冠動脈バイパス術(CABG)に関する研究

1. Flow-mediated endothelial cell function after on-pump and off-pump CABG

近年人工心肺を用いない冠動脈バイパス術が導入された。術後の患者回復が早いこと、心機能維持が良好であることが臨床的に認められているが、その根拠は未だ証明されていない。我々は人工心肺使用、非使用でのバイパス術後のグラフト、冠動脈の血管内被細胞機能の検討を行っている。術後のグラフトフローをコントロール、ペーシング(130% heart rate)にて比較検討している。Off-pump例での血管内膜機能の維持、On-pumpでの障害が示唆される。

2. Off pump Coronary Artery Bypass Grafting (OPCAB)における術中血行動態指標の開発

人工心肺を用いないで行うOPCABにおける血行動態は自己心拍動のみで保たれるため、安定した心機能を維持することが最重要課題となる。心拍動下に行われるOPCABでは、冠動脈吻合のための視野展開に際し、心臓を脱転あるいは圧迫せざるを得ない。このため血行動態の増悪を来す可能性が高い。

ここでOPCABを安全に遂行するには術中の血行動態の変化をリアルタイムかつ正確に把握しながら進めていく必要がある。その判断基準となる指標として、今までは血圧、心電図および経食道心エコーをモニターとして行ってきた。しかし、心電図は脱転や圧迫時に安定せず、経食道心エコーは血行動態の変化をリアルタイムには反映せず速やかな指標とは言い難い。また、循環動態を不安定にする要因は、心臓脱転・圧迫による一過性の右室流入路の狭小化に伴う静脈環流量の減少に起因するものである。これに対して静脈環流量を維持する方法として、右開胸を加えたり、スターフィッシュを用いて心臓を牽引挙上することがある。ただし、まだOPCABで心臓を牽引挙上させた時に、右心系における容積と血行動態との詳細な関連については分かっていない。

我々はRVEDVモニター(CEDV測定装置; Edwards Life Sciences)を用いて、OPCABにおける右心系の容積変化と血行動態との関連について詳細に検討する。このRVEDVが速やかな血行動態評価の指標となることを証明し、安全なOPCABを施

行するための一指標としたい。RVEDVを一指標としてOPCABを施行すれば、より安全に手術を進められることを明らかにする。

VII. 開心術における体外循環に関する研究

これまで、体外循環中はtotal body oxygen consumptionに見合うだけの酸素を供給することが難しいとの判断から体温を冷やすことが常識とされてきた。最近、常温体外循環が心機能回復、患者早期離床に良いこと、そして術後出血が少なくなることが報告され、我々も同じ結論を報告した(2000年)。しかし、その科学的根拠が不明であることから、我々は2001年、患者回復が早くなる原因をつきとめることとした。我々は肝細胞内ミトコンドリア代謝(mitochondrial redox potential)がひいては体全体の物質代謝を反映するという観点から常温と低体温体外循環下での肝細胞内ミトコンドリア代謝を比較した。そして、常温体外循環での細胞内代謝の優位性を初めて証明した。しかしながら、脳代謝に関しては未だ確実な結論が得られていないのが現状で、我々の頸静脈酸素飽和度の変化からみた研究(2001年)では依然として中等度低体温の方が脳代謝には有利と思われた。今後、これまでの結果から安全な(脳保護、臓器保護)常温体外循環条件を明らかにするとともに術後出血量を減じ、さらには輸血量を減ずるために体外循環中の凝固障害のメカニズムの解明と体外循環温度の影響を検討する。現在問題となっている輸血後のC型肝炎患者の多くは心臓手術後の患者であることを考えると、今大量輸血の可能性が最も高い心臓外科領域での輸血を減ずる対策は非常に重要であり、輸血を介して感染する疾病の予防におおいに貢献するものである。

「点検・評価」

当教室の研究の特徴としては心臓外科手術の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(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、開心術中の心筋保護法の開発や弁膜症の手術術式の判定・遠隔期成績、QOLの研究など)を積極的に展開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の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り術後急性期成績の改善が得られている。自己弁を温存する形成術の積極的導入(僧帽弁、大動脈弁)は遠隔期QOLに優れた結果が得られだしており、現在までの当教室における臨床成績の向上、術式の発展

に多大な貢献を来している。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（非人工心肺使用下におけるバイパス手術の血行動態の至適モニターの検討・グラフトの血管内膜機能の検討）や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が推進されていることは充分評価に値するものと考えている。さらに、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療法はブタを用いた前臨床研究においてその効果が実証されたことは特筆に値する。研究活動の発表状況として、国内発表、原著論文の国内外への投稿、掲載が極めて効率的になされ、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ものもある。昨年より臨床、基礎研究の指導者の固定を行い、教室内の研究プロジェクトの計画、実施の見直し、定期的進捗度の把握を行っており、今後効率よい研究の推進がなされることを期待している。また臨床研究においては従来各手術術式の手術成績は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研究業績の集積が達成されつつある現在、prospective studyを積極的に取り入れていくべきと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nomura K, Kurosawa H, Arai T. A 30-Year Follow-Up After Ventricular Septation: The first and the Present Patient. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1237-8.
- 2) Ko Y, Kurosawa H, Morita K, Ishii S, Nomura K, Taguchi S. Partial Anomalous Pulmonary Venous Connection of Singular Form. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50(6): 268-71.
- 3) Matsumura Y, Kurosawa H, Morita K, Nomura K, Shimizu S, Tatara A. Staged Fontan Procedure for Mitral Atresia Associated with Severe Tricuspid Regurgitation, Pulmonary Hypertension, and Pulmonary Artery Distortion. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50(4): 173-7.
- 4) 野村耕司, 黒澤博身, 森田紀代造, 長沼宏邦, 木ノ内勝士. Ross手術における右室流出路再建に用いたpulmonary homograftの中期遠隔成績. *日心臓血管外会誌* 2002; 31(6): 385-7.
- 5) 松村洋高, 森田紀代造, 木ノ内勝士. 単心室に対す

る電氣的トレーニング後の骨格筋ポンプ (skeletal muscle ventricle: SMV) を用いた完全右心バイパス手術の実験的検討. *日心臓血管外会誌* 2002; 32(2): 64-8.

- 6) 蜂谷 貴, 佐々木達海, 橋本和弘, 小野口勝久, 高倉宏充, 松村洋高, 星 俊子. 閉塞性動脈硬化症に対する血管内治療の成績. *埼玉医会誌* 2002; 37: 420-3.
- 7) 黄 義浩, 堀越茂樹, 水野朝敏, 青木功雄, 田口真吾. 僧帽弁膜症を伴う徐脈性心房細動に対するペースメーカー植え込み術の検討. *日心臓血管外会誌* 2002; 31(6): 382-3.
- 8) 益子健男, 田中 圭. 心臓血管外科最近の治療について. *富士市立中央病院学術雑誌* 2002; 17: 14-6.
- 9) 宇野吉雅. 冠動脈バイパス術中補助手段におけるWarm body, cold heart surgeryの臨床的有用性. *慈恵医大誌* 2002; 115(4): 493-501.
- 10) 坂本吉正, 黒澤博身, 森田紀代造, 金澤俊行, 宇野吉雅, 川田典靖. 肺動脈絞扼術後13年目に心室内reroutingを施行したoriginal Taussig-Bing奇形. *胸部外科* 2002; 55(13): 1101-4.
- 11) 駕海元博, 森田紀代造, 橋本和弘, 水野朝敏, 高倉宏充, 長沼宏邦. 僧帽弁索断裂により急性左心不全, 心停止をきたした先天性大動脈二尖弁に対する緊急二弁置換術の一例. *日心臓血管外会誌* 2002; 31(6): 425-7.

II. 総 説

- 1) 森田紀代造. Ross手術後のスポーツ. *Cardiovasc Med Surg* 2002; 4: 63-7.
- 2) 森田紀代造. ファロー四徴症術後の体育. *Cardiovasc Med Surg* 2002; 4: 25-8.
- 3) 森田紀代造. Dynamic cardiomyoplasty (DCMP) 難治性心不全に対する外科的アプローチ～最近の進歩～. *日外会誌* 2002; 109: 594-6.

III. 学会発表

- 1) 蜂谷 貴, 星 俊子, 佐々木達海, 橋本和弘, 小野口勝久, 高倉宏充, 松村洋高. 超高速CTによる石灰化指数から見た冠動脈疾患スクリーニング. 第30回日本血管外科学会. 沖縄, 5月.
- 2) 青木功雄, 山本亮平, 白鳥一明, 岡田邦彦, 石毛広雪, 大西一好. 鈍的外傷による80歳の左心房破裂の1手術救命例. 第99回信州外科集談会. 長野, 6月.
- 3) 益子健男, 田中 圭. 富士市立中央病院心臓血管外科における最近の治療について. 第17回富士シンポジウム. 静岡, 6月.
- 4) 高倉宏充, 佐々木達海, 橋本和弘, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 松村洋高. 多発性細菌性動脈瘤を合併した感染性心内膜炎の1例. 第122回胸部外科学会関東甲信越

- 地方会, 長野, 6月。
- 5) 井上天宏, 森田紀代造, 野村耕司, 宇野吉雅, 木ノ内勝士。左右肝静脈の異常心房還流を伴った無脾症候群の一例。第122回日本胸部外科学会関東甲信越地方会, 長野, 6月。
 - 6) 田中 圭, 益子健男。Flip over 法による僧帽弁形成術。第15回静岡県心臓血管外科手術手技ビデオカンファランス。静岡, 6月。
 - 7) 白鳥一明, 大西一好, 青木功雄。3回の手術を要した僧帽弁位感染性心内膜炎の1例。第12回甲信心臓血管外科カンファランス。山梨, 7月。
 - 8) 野村耕司。左冠動脈-右室瘻に伴う単冠動脈に対する瘻孔閉鎖。第38回日本小児循環器学会。東京, 7月。
 - 9) 黄 義浩。重度三尖弁逆流を呈した修正大血管転換に対する人工弁置換術。第38回日本小児循環器学会総会。東京, 7月。
 - 10) 宇野吉雅, 森田紀代造, 野村耕司, 清水昭吾, 川田典靖, 木ノ内勝士。フォロー四徴症に対するPTFE monocusped patchを用いたconotruncal repair法の中期遠隔成績。第38回日本小児循環器学会総会。東京, 7月。
 - 11) 松村洋高, 佐々木達海, 橋本和弘, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 高倉宏充。本態性血小板血症を合併したAVR。第123回日本胸部外科学会関東甲信越地方会。東京, 9月。
 - 12) 黄 義浩。乳児期胸腹部大動脈瘤の1治験例。第123回日本胸部外科学会関東甲信越地方会。東京, 9月。
 - 13) 宇野吉雅, 森田紀代造, 野村耕司, 川田典靖, 井上天宏, 木ノ内勝士。Ross手術後の自己肺動脈弁グラフト機能と左室機能の検討。第55回胸部外科学会総会。福岡, 10月。
 - 14) 小野口勝久, 蜂谷 貴, 佐々木達海, 橋本和弘, 高倉宏充, 松村洋高。内頸静脈酸素飽和度を灌流指標とした選択的脳灌流法(Adjusted Selective Cerebral Perfusion for Individuals)の臨床的検討。第50回日本胸部外科学会総会。福岡, 10月。
 - 15) 松村洋高, 佐々木達海, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 高倉宏充。多発性粘液腫の1症例。第124回胸部外科学会関東甲信越地方会。東京, 11月。
 - 16) 蜂谷 貴, 佐々木達海, 小野口勝久, 高倉宏充, 松村洋高。馬蹄腎を合併した高位大動脈閉塞症の一例。第10回日本血管外科学会関東甲信越地方会。東京, 11月。
 - 17) 井上天宏, 森田紀代造, 橋本和弘, 野村耕司, 宇野吉雅, 木ノ内勝士。壊死性腸炎TAPVRに対する二期的修復。第124回日本胸部外科学会関東甲信越地方会。東京, 11月。
 - 18) 野村耕司。生後2ヶ月に手術を施行した胸腹部大動脈瘤。埼玉小児循環器懇話会。大宮, 1月。
 - 19) 高倉宏充, 佐々木達海, 橋本和弘, 蜂谷 貴, 小野口勝久, 松村洋高。Cryoablationを用いた左側mini-MAZE手術の早期成績。第40回埼玉県医学会総会。さいたま, 2月。

IV. 著 書

- 1) 森田紀代造, 黒澤博身。Ross手術(手術手技編)。小柳 仁, 北村惣一郎, 安井久喬 編集主幹。心臓血管外科手術書。東京: 先端医療技術研究所; 2002. p. 70-7.
- 2) 森田紀代造, 黒澤博身。Ross手術(解説編)。小柳 仁, 北村惣一郎, 安井久喬 編集主幹。心臓血管外科手術書。東京: 先端医療技術研究所; 2002. p. 258-60.
- 3) 森田紀代造。心内膜床欠損症(手術手技編)。小柳 仁, 北村惣一郎, 安井久喬 編集主幹。心臓血管外科手術書。東京: 先端医療技術研究所; 2002. p. 47-52.
- 4) 森田紀代造。心内膜床欠損症(解説編)。小柳 仁, 北村惣一郎, 安井久喬 編集主幹。心臓血管外科手術書。東京: 先端医療技術研究所; 2002. p. 254-5.

産婦人科学講座

教授：田中 忠夫	生殖免疫学・出生前診断学
教授：落合 和徳	婦人科腫瘍学・腫瘍内分泌学・中高年女性医学・産婦人科手術
教授：安田 允	婦人科腫瘍学・婦人科病理学
教授：落合 和彦	周産期の生理と病理・婦人科細胞診・更年期医学・スポーツ医学
助教授：佐々木 寛	婦人科腫瘍学・細胞診断学内視鏡手術・放射線生物学
助教授：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
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：磯西 成治	婦人科腫瘍学
講師：新美 茂樹	婦人科腫瘍学
講師：小林 重光	婦人科腫瘍学
講師：岡本 愛光	婦人科腫瘍学・分子産婦人科学
講師：渡辺 明彦	婦人科腫瘍学・内視鏡

研究概要

I. 婦人科腫瘍学

1. 卵巣癌における FGF2R をターゲットとした分子標的治療薬の開発

ポジショナルクローニングで単離した FGF7 およびその受容体である FGF2R の発現を、卵巣がん手術症例を用い RT-PCR, 免疫組織学的検討した結果、70% と高頻度に卵巣癌組織で高発現を示した。トランスフェクション, siRNA により卵巣がんにおける FGF2R の機能解析および FGFR2 インヒビターをスクリーニングしている。また卵巣がん症例末梢血 RNA を用い RT-PCR 法により FGF2R の発現を検討した結果、陽性率は卵巣がんで 94%, コントロールの正常健常人ではすべて陰性であり、新しい遺伝子腫瘍マーカーとして注目される。

2. cDNA マイクロアレイ解析によるタキソール (TXL) 耐性関連遺伝子のスクリーニング

卵巣癌の治療上薬剤耐性の克服は重要な課題であり、オーダーメイド医療の基礎的検討の一環として TXL 耐性関連遺伝子を検索した。卵巣癌細胞株 2008 を用い TXL 耐性株 2 株を樹立した。親株 2008

および TXL 耐性株 2 株を用い 9121 遺伝子を cDNA マイクロアレイ解析を行ったところ 4 倍以上親株と差があった遺伝子は basic transcription element binding protein 1 (BTEB1), early growth response 1, v-fos FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog の 3 遺伝子であり、すべて TXL 耐性株で発現が減弱していた。臨床的 TXL 耐性手術検体 4 例および TXL 感受性と判断した 4 例でこれら 3 遺伝子の発現を RT-PCR 解析で検討した結果、BTEB1 遺伝子において TXL 耐性手術検体 4 例すべてで発現の減弱が認められ、また TXL 感受性手術検体 4 例すべてにおいて高い発現が認められた。ホメオスターシスに関与する転写因子の BTEB1 は TXL 耐性能の獲得に重要な役割をはたしている可能性が示唆された。

3. 卵巣癌遺伝子解析

卵巣がん細胞株または卵巣がん手術症例より採取した検体を用い、がん関連遺伝子の変異、発現の解析を行っている。解析方法は主に、DNA マイクロアレイによる comparative genomic hybridization (CGH) の手法を用いて上皮性卵巣癌のゲノム異常の解析を行った。概要は、スライド上に数百種の癌遺伝子、癌抑制遺伝子をロボットによりスポットする。癌組織から抽出した DNA と正常ヒト DNA を波長の異なる蛍光色素でラベルし、同時にハイブリダイズする。CCD カメラにより蛍光強度を測定し、それぞれのスポットの腫瘍と正常 DNA の蛍光比を求める。マイクロアレイ解析ソフトを用いて、個々の DNA の増幅、欠失に関する情報を得た。

4. 上皮性卵巣癌に対するパクリタキセル・カルボプラチン併用化学療法およびドセタキセル・カルボプラチンの有用性、安全性の検討
上皮性卵巣癌に対するパクリタキセル 180 mg/m², カルボプラチン AUC5 およびドセタキセル・カルボプラチンによる多施設共同 Phase III study の事務局としてデータを解析中である。

5. 多目的酸素電極装置を用いた抗癌剤感受性試験の臨床応用

手術時に採取したがん組織を検体として、がん細胞の酵素消費量を微量測定することにより、新しい抗癌剤感受性試験として臨床応用している。再発癌に対して本法に基づいたレジメによる化学療法を実施し、良好な結果を得ている。

6. 子宮頸癌における腹腔鏡補助腔式(準)広汎子宮全摘術の長期予後に関する検討および婦人科癌患者の術後下肢浮腫に関する検討

腹腔鏡補助的腔式子宮全摘術を受けた子宮頸癌患

者の5年生存率は、従来の方法である開腹広汎子宮全摘術と比し劣ることは無かった。また、患者のQOL向上に役立つことから、子宮頸癌Ib1期に対して根治術として従来法より優れた術式であると考えられた。また、術後下肢リンパ浮腫が出現する高危険群は、子宮頸癌傍大動脈と骨盤内リンパ節同時郭清を受けた症例あるいは術後放射線治療を受けた症例または子宮体癌で術後放射線治療を受けた症例と判明した。これらの危険群にはリンパ浮腫を起こしにくい術式の開発が必要と示唆された。

II. 周産期母子医学

1. 子宮内発育遅延 (IUGR) 胎盤におけるアポトーシスの検討および発現プロファイルの検討

IUGRの成因は多岐に渡るが原因不明のものも少なくなく、胎盤絨毛のアポトーシスの関与も報告されているが、その詳細な機序は不明である。我々はすでにIUGR胎盤絨毛においてアポトーシスインデックス(AI)の増加を報告しているが、アポトーシス伝達シグナル経路の早期、中期、晩期に関与する種々蛋白発現を検索し、その機構を解明し、IUGRの治療法を検討する。

2. 子宮内発育遅延 (IUGR) 胎盤における発現プロファイルの検討

Discordant twinのそれぞれの胎盤からRNAを抽出し、9121遺伝子のcDNAマイクロアレイを行い、IGFBP1遺伝子およびFollistatin like 3遺伝子がIUGR胎盤において10倍以上の高発現を呈した。さらにIUGR症例群および週数が一致する正常発育症例群の胎盤組織を用いRT-PCR法により両遺伝子の発現とも両群において明らかな変化を示した。この結果よりIGF1, Activinの両シグナルパスウェイがIUGRの成因にきわめて密接に関与していることが示唆された。

3. 母体血中の胎児細胞分離に関する研究

母体末梢血中に混入する胎児由来核赤血球および胎児DNAを分離・回収し、安全な方法で胎児診断を行う基礎的研究を行っている。我々の行っている方法は従来の方法と全く異なり、血球に発現している糖鎖を利用したレクチン-メッシュフィルター法で絨毛採取、羊水穿刺にかわる方法として期待される。現時点で、血液型不適合妊娠、性別診断が可能となっている。

4. Human Protocadherinの分子特性とヒト胎児脳における発現性に関する研究

我々のクローニングしたHuman Protocadher-

in-2とClassic Cadherinとの分子特性の相違を検討し、ヒト胎児の中枢神経系での発現態度より中枢神経系の発生段階での関与について研究を行っている。

5. 妊娠維持機構における indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) の役割

妊娠維持機構において母児間免疫応答の抑制の重要性が示唆される中、近年、マウス妊娠子宮において胎盤がトリプトファン代謝酵素 indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) を産生し、胎児自身が自らを母体T細胞の攻撃から保護している、という仮説が報告された。しかし、IDOを産生しているのは胎盤ではなく、母体脱落膜(母体と胎児の境界にある母体側組織)に存在し免疫抑制に働く多数の母体マクロファージであり、母体リンパ球の活性を抑制し胎児を保護していることを明らかにした。今後、ヒトの妊娠維持機構における脱落膜マクロファージの役割を研究し、妊娠はするものの流産を反復する不育症と脱落膜マクロファージの機能低下との関連を明らかにしたいと考えている。

III. 生殖内分泌学

1. 子宮内膜におけるエストロンサルファターゼの発現に関する研究

正常子宮内膜および子宮腺筋症などエストロゲン標的組織における局所のエストロゲン合成酵素であるエストロンサルファターゼの発現を新たに作成した抗エストロンサルファターゼモノクローナル抗体を用いて免疫組織学的にその組織学的局在性を明らかにした。エストロンサルファターゼは正常子宮内膜の基底層の腺細胞の細胞質にのみ発現しており間質細胞および子宮内膜機能層には認められなかった。子宮腺筋症組織でも腺上皮にのみ発現していた。いずれの組織においても月経周期によるエストロンサルファターゼの発現の影響は見られなかった。

「点検・評価」

研究概要にあるように、産婦人科学の3本柱である1) 婦人科腫瘍学、2) 周産期母子医学、そして3) 生殖内分泌学の分野で幅広く基礎的および臨床的研究が継続的に展開されている。教室の伝統である婦人科腫瘍学の分野において特にその活動は活発であり、cDNAアレイなどの新しい分子生物学的手法を用いた卵巣癌あるいは子宮癌の発生と進展に係わるいくつかの遺伝子が同定され、その意義が検討された。中でも、癌と妊娠との発育の類似性からアプローチする研究方向は興味深く、KGFあるいはKGFR

の責任遺伝子としての関与が示唆され、将来の分子標的治療のターゲットとしても期待される。また、抗癌化学療法に関しては、卵巣癌に対する Paclitaxel を用いたレジメの有用性が多くの施設とも共同して検討されており、新しい投与方法である weekly TJ 療法についても検討を進めており、すでに臨床に還元されている。抗癌剤の新しい感受性試験・耐性機構についての研究は、近い将来の臨床応用を目指している。子宮筋腫に対する動脈塞栓療法、卵巣腫瘍の腹腔鏡診断・手術は、臨床の場で有用な診断・治療法として確立され、すでに多くの症例に導入されている。

周産期母子医学の分野では、胎盤の発育とアポトーシス、および胎児発育に関与する遺伝子解析が進められ、IGFBP-1 あるいは Ferristatin like-3 遺伝子が有力な候補遺伝子として示唆されている。葉酸と二分脊椎との関連も注目されている分野であり、まずは妊婦栄養学的面からの検討がなされた。また、胎児脳発育に関与する遺伝子が検索されている。

生殖内分泌学の分野では、不妊と強く関連する子宮腺筋症・内膜症の発生とエストロゲンの関与が明らかにされ、多嚢胞性卵巣に対する腹腔鏡下卵巣穿刺術の有効性が臨床的にも確認された。

このように、「患者さんのため」の基礎的・臨床的研究が展開されており、実際、その成果の一部は癌をはじめとする腫瘍症例・不妊症症例・妊婦あるいは胎児の治療成績はもとより、QOL の改善にも寄与している。また、国内外における学会での発表も積極的に行われ、教室の方針をアピールしている。多忙な臨床という隘路もあるが、今後はより積極的な論文執筆への姿勢を求めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kitagawa M, Sugiura K, Akiyama Y, Kanayama K, Shinya M, Tanaka T, Yura H, Sago H. New technique using galactose-specific lectin for isolation of fetal cells from maternal blood. *Prenat Diagn* 2002; 22: 17-21.
- 2) Mori Y, Nishii H, Tanaka K, Fukuda T, Suzuki K, Tanabe H, Watanabe A, Ochiai K, Tanaka T. Pre-Operative diagnosis of Malignant Transformation arising from the Mature Cystic Teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 338-41.
- 3) Nishioka M, Kohno T, Tani M, Yanaihara N, Tomizawa Y, Otsuka A, Sasaki S, Kobayashi K, Niki T, Maeshima A, Sekido Y, Minna JD, Sone S, Yokota J. MYO18B, a candidate tumor suppressor gene at chromosome 22q12. 1, deleted, mutated, and methylated in human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 12269-74.
- 4) 安田 允, 種元智洋, 堀江裕美子, 三沢裕子. 標準的頸管縫縮術の術式と選択. *臨婦産* 2002; 56: 862-7.
- 5) 梅澤 敬, 春間節子, 山口 裕, 安田 允. 子宮体部原発神経内分泌性小細胞癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2002; 41: 171-4.
- 6) 杉本公平, 安田 允, 田中忠夫. 既往帝王切開後の経膈分娩. *産婦の世界* 2002; 54: 1037-44.
- 7) 国東志郎, 三沢昭彦, 安田 允, 田中忠夫. 術前に診断し得た子宮動脈静脈奇形の 1 例. *日産婦関東連会報* 2003; 40: 3-6.
- 8) 木村英三, 三沢昭彦, 田部 宏, 鈴木永純, 小林重光, 安田 允, 田中忠夫, 石川 博. 多目的酵素電極装置を用いた抗癌剤感受性試験法の開発. *産婦の世界* 2002; 54: 57-65.
- 9) 高野浩邦, 木村英三, 三沢裕子, 篠崎英雄, 落合和彦, 橋本朋子, 和知敏樹, 安田 允, 国東志郎, 新美茂樹, 田中忠夫. 子宮体癌における基幹部切除の意義-I 期を中心に当院における 294 例の分析から-. *日婦腫瘍会誌* 2002; 20: 410-5.
- 10) 木村英三, 高野浩邦. 婦人科癌化学療法の EBM と新たな展開-癌化学療法と経済効率. *産と婦* 2002; 69: 555-61.
- 11) 木村英三. 婦人科悪性腫瘍手術法の個別化-QOL 向上をめざして- 子宮頸部円錐切除でどこまで治療可能か その適応と限界. *日産婦会誌* 2002; 54: N334-8.
- 12) 高野浩邦, 中島邦宣, 池谷美樹, 茂木 真, 木村英三, 落合和彦. 卵巣癌のリスクファクター. *産と婦* 2002; 69: 1179-86.
- 13) 高野浩邦, 木村英三, 三沢昭彦, 岡本愛光, 落合和徳, 田部 宏, 西井 寛, 落合和彦, 柳田 聡, 和知敏樹, 安田 允. 卵巣粘液性腺癌の臨床的検討. *日婦腫瘍会誌* 2003; 21(1): 10-5.
- 14) 田部 宏. 子宮筋層病変針生検. *産婦の実際* 2002; 51: 435-40.
- 15) 石塚康夫, 松本隆万, 杉浦健太郎, 篠崎英雄, 西井寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 田中忠夫. 卵巣成熟嚢胞性奇形腫内の嫌気性菌感染症の再発により膿胸をきたした 1 例. *日産婦関東連会報* 2002; 39: 37-42.
- 16) 西井 寛, 安田 允, 和知敏樹, 木村英三, 落合和彦, 落合和徳, 田中忠夫. Second-line chemotherapy を要した難治性卵巣癌の後方視野的検討. *日産婦会誌* 2002; 54: 1429-36.
- 17) 石塚康夫, 福田貴則, 松本直樹, 鈴木啓太郎, 森裕紀子, 篠崎英雄, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 遠藤

- 泰彦. テストステロン高値を示した卵巣甲状腺腫性カルチノイドの1例. 日産婦東京会誌 2002; 51: 291-6.
- 18) 森裕紀子, 青木寛明, 松本直樹, 石塚康夫, 篠崎英雄, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 田中忠夫. ダイナミック造影MRIを用いた子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術の効果判定法. 日産婦関東連会報 2002; 39: 393-7.
- 19) 森裕紀子, 青木寛明, 松本直樹, 石塚康夫, 篠崎英雄, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 田中忠夫. 子宮粘膜下筋腫内に嚢胞性腫瘍を形成した子宮体部明細胞腺癌の1例. 日婦腫瘍会誌 2002; 20: 277-81.
- 20) 高野浩邦, 木村英三, 高梨裕子, 篠崎英雄, 西井 寛, 落合和彦, 橋本朋子, 和知敏樹, 安田 允, 国東志郎, 新美茂樹, 田中忠夫. 子宮体癌における基幹部切除の意義. 日婦腫瘍会誌 2002; 20: 410-5.
- 21) 石塚康夫, 松本隆万, 松本直樹, 篠崎英雄, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 田中忠夫. 癌性胸水に対し, ネグブラチン胸腔内投与法が有効であった1例. 日産婦関東連会報 2002; 39: 329-34.
- 22) 松本直樹, 松本隆万, 石塚康夫, 杉浦健太郎, 篠崎英雄, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦, 田中忠夫. 婦人科癌におけるネグブラチンの有効性について. 日産婦関東連会報 2003; 40: 31-7.
- 23) 福田貴則, 松本直樹, 鈴木啓太郎, 田部 宏, 森裕紀子, 西井 寛, 渡辺明彦, 落合和彦. 血清 SCC 値異常高値を示し, 特異な形態をとった dermoid cyst の1例. 日産婦東京会誌 2002; 52: 218-22.
- 24) 山田恭輔, 安田 允, 三沢昭彦, 上田 和, 齋藤元章, 西井 寛, 田中忠夫. 腔断端再発癌の根治手術とその工夫. 日本産婦人科手術学会機関誌 2002; 14: 47-52.
- 25) 岩崎稚子, 三沢昭彦, 石渡 巖, 矢内原臨, 齋藤絵美, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 磯西成治, 落合和徳, 田中忠夫. 巨大卵巣転移をきたした混合型子宮頸癌の一例. 日産婦東京会誌 2002; 51: 487-91.
- 26) 新家 秀, 大浦訓章, 株本和美, 原田 徹, 清川貴子, 河上牧夫, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮内膜細胞診が診断のきっかけとなった子宮結核の1例. 日臨細胞会誌 2002; 41: 453-6.
- 27) 種元智洋, 新家 秀, 杉浦健太郎, 川口里恵, 遠藤尚江, 大浦訓章, 秋山芳晃, 恩田威一, 落合和徳, 田中忠夫. 巨大児における肩甲難産に対するMRIの有効性. 日産婦東京会誌 2002; 51: 352-7.
- 28) 川口里恵, 新美茂樹, 中島邦宣, 田部 宏, 和田誠司, 平間正規, 大浦訓章, 清川貴子, 佐々木寛, 落合和徳, 田中忠夫. 高カルシウム血症をきたして発見された卵巣明細胞腺癌. 日産婦関東連会報 2003; 40: 25-9.

II. 総 説

- 1) 落合和徳, 岡本愛光, 勝俣範之. 抗がん剤適正使用のガイドライン (案) 婦人科癌. 癌と化療 2002; 29: 1047-54.
- 2) 安田 允, 橋本朋子, 三沢昭彦, 三沢裕子. 帝王切開術. 産婦治療 2002; 84: 1024-8.
- 3) 高倉 聡, 矢内原臨, 落合和徳. 婦人科癌治療と遺伝子多型. 癌治療と宿主 2003; 15: 43-8.
- 4) 川口里恵, 落合和徳. 婦人科癌治療とQOL. 産と婦 2002; 69: 570-6.
- 5) 新家 秀, 種元智宏, 肥留間理枝子, 湯本正寿, 杉浦健太郎, 大浦訓章, 田中忠夫. 胎児MRIの有用性. 産婦の実際 2002; 51: 1133-40.
- 6) 恩田威一, 杉浦健太郎, 新家 秀, 大浦訓章, 田中忠夫. 染色体検査のための羊水検査. 産婦の実際 2002; 51: 1065-71.
- 7) 小田瑞恵, 石井保吉, 佐々木寛. 子宮内膜細胞診の判定の取扱いと限界. 産婦の実際 2002; 51: 907-11.
- 8) 左合治彦, 和田誠司, 松本隆万, 尾見裕子, 林 聡, 北川道弘, 名取道也, 田中忠夫. 出生前診断におけるインフォームド・コンセント. 産婦の実際 2002; 51: 1157-65.
- 9) 岡本愛光, 高野浩邦, 高倉 聡, 磯西成治, 田中忠夫, 落合和徳. 卵巣癌の取り扱い Update 上皮性卵巣がんの遺伝子変化とその臨床応用への展望. 日婦腫瘍会誌 2002; 20: 47-58.
- 10) 岡本愛光, 山本佳津恵, 齋藤美里, 磯西成治, 大竹康之, 落合和徳. 卵巣がんの抗がん剤耐性化機構に関与する遺伝子. Oncol Chemother 2002; 17: 261-4.
- 11) 田中忠夫. 卵巣がんの抗がん剤耐性化機構に関与する遺伝子. Oncol Chemother 2002; 17: 261-4.

III. 学会発表

- 1) Yasuda M, Kobayashi S, Kimura E. A study of combination chemotherapy with docetaxel and carboplatin for epithelial ovarian cancer. 9th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS). Seoul, Oct.
- 2) 三沢裕子, 木村英三, 安田 允, 田中忠夫. (プレサリーセッション) 第40回日本癌治療学会総会. 東京, 10月.
- 3) 安田 允. (会長講演) 樋口式横切剖法と子宮単純全摘について. 第25回日本婦人科手術学会. 東京, 11月.
- 4) 木村英三. (生涯研修プログラム. クリニカルカンファレンス) 婦人科悪性腫瘍療法の個別化-QOL向上をめざして一. 子宮頸癌・円錐切除でどこまで治療可能か, その適応と限界. 第54回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 4月. [日産婦会誌 2002; 54: 196]
- 5) Kimura E, Ochiai K, Okamura K, Mizutani S,

- Maruo T, Kamura T, Maeda H, Hoshi Y, Tanaka T. Investigation of the long-term outcome and postoperative cell-mediated immunity in patients who received autologous blood transfusion and homologous blood transfusion in surgery for gynecologic cancer (a multi-center study). 38th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO). Orlando, May. [Proceedings of American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2002; 21: 225a]
- 6) Tanabe H, Kimura E, Yasuda M, Hashimoto H, Tanaka T, Ishikawa H. New method for anticancer agent susceptibility test using oxygen electrodes in various types of gynecological cancer. 20th Annual Meeting & 15th International Symposium of Japan Human Cell Society. Tokyo, Aug. [Human Cell 2002; 15: 43]
- 7) Kimura E, Yasuda M, Hashimoto H, Kusakabe M, Tanaka T, Ishikawa H. New method for anticancer agent susceptibility test using oxygen electrodes in various types of gynecological cancer. 9th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS). Seoul, Oct. [Int J Gynecol Cancer 2002; 12: 660]
- 8) 高野浩邦, 木村英三, 三沢昭彦, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫, 田部 宏, 西井 寛, 落合和彦, 和知敏樹, 安田 允. (ワークショップ) 当院の粘液性卵巣癌における化学療法の現状. 第33回日本婦人科腫瘍学会学術集会. 東京, 11月. [日婦腫瘍会誌 2002; 20: 462]
- 9) 渡辺明彦. (ワークショップ) 子宮筋腫の動脈塞栓療法の適応とその予後: QOLを中心に. 第22回日本画像医学会. 東京, 2月. [日画像医誌 2003; 21(5): 195]
- 10) Okamoto A, Tanaka T. Application of Laser capture microdissection to cDNA microarray. 8th IFPA & 5th meeting of Australian and New Zealand placental research associations. Melbourne, Oct.
- 11) Akiyama Y, Endo H, Yamada K, Okamoto A, Tanaka T. Therapeutic principle of antiphospholipid antibody-associated recurrent spontaneous abortion. 8th IFPA & 5th meeting of Australian and New Zealand placental research associations. Melbourne, Oct.
- 12) Endo H, Okamoto A, Ozawa M, Shinya Y, Akiyama Y, Tanaka T. Expression profile of intrauterine growth retardation (IUGR). 8th IFPA & 5th meeting of Australian and New Zealand placental research associations. Melbourne, Oct.
- 13) Ishiwata I. Inter-departmental support for the surgery of Gynecological Malignancy. International College of Surgeons Proceedings of the 48th Annual Congress of Japan Section. Tokyo, June.
- 14) 岡本愛光. (ワークショップ) 遺伝子解析の臨床的意義—卵巣がんにおける遺伝子解析の問題点. 第40回日本癌治療学会総会. 東京, 10月.
- 15) Okamoto A. Clinical experience of weekly paclitaxel and carboplatin in ovarian cancer as a first line chemotherapy. 2nd Investigators meeting for gynecologic cancer. Bangkok, Jan.
- 16) Yamada K, Kuo WL¹⁾, Chin K¹⁾, Glenn P¹⁾, Zaloudek C¹⁾, Berchuck A (Duke Univ), Shaw P (Univ Toronto), Jain NA¹⁾, Smith-McCune K¹⁾, Gray WJ¹⁾ (UCSF). Genomic changes in ovarian cancer by histological subtypes. American Association for Cancer Research, 93rd Annual Meeting. San Francisco, Apr.
- 17) Yamada K, Yasuda M, Hashimoto H, Tachibana T, Suzuki N, Tanabe H, Misawa A, Ishiwata I, Tanaka T, Ishikawa H. Establishment and characterization of nerve cell line derived from a juvenile ovarian immature teratoma. 20th Annual Meeting & 15th International Symposium of Japan Human Cell Society. Tokyo, Aug.
- 18) Endo H. Study On Apoptosis In Placental Villi of Normal and Intrauterine Growth Restriction Pregnancy Without Any Symptoms. 8th Meeting International Federation of Placental Associations. Melbourne, Oct.
- 19) Yanaihara N, Okamoto A, Ishonishi S, Takakura S, Ochiai K, Tanaka T. Is heat shock protein 27 associated with the cisplatin resistant?. 9th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society. Seoul, Oct.
- 20) 渡辺明彦他. 卵巣癌検診の現状と課題. 第11回日本婦人科がん検診学会. 東京, 11月.

IV. 著 書

- 1) 山田恭輔, 田中忠夫. ガイドライン外来診療 2003 卵巣癌/専門医の管理・治療が必要な疾患のガイドライン. 東京: 日経メディカル開発; 2003.

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
助教授：山崎 春城	前立腺癌・腫瘍生化学
助教授：岸本 幸一	尿路感染・老人泌尿器科学
助教授：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：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)

画像再構築法のひとつである curved planar reconstruction を用い、腎盂尿管腫瘍および放射線透過性尿路結石における局在診断や質的診断の有用性を検討している。

2. MRI

1) EPI を利用した拡散強調画像が分腎機能の評価に応用できないか検討中である。

2) 前立腺癌の局在診断および治療効果判定における MR スペクトロスコピーの有用性を検討中である。

II. 腫瘍研究班

1. 基礎的研究

1) 腫瘍細胞に対する CD40L 遺伝子導入の膀胱癌全身療法としての有用性を検討している。われわれの実験系から CD40L による功腫瘍効果はワクチンモデルにおいては効果的であり、CD40L を用いた免疫遺伝子治療は膀胱癌に対する新たな全身治療法となりうる可能性が示された。さらにこの実験系を、膀胱癌同所移植モデルに対する膀胱注入型の系を用いて検討予定である。

2) 癌転移における細胞運動を検討している。特に増殖因子、蛋白分解酵素、細胞外基質、接着分子の関与に注目して研究をしている。

3) 巣腫瘍培養細胞株と手術検体における hst-1 (FGF 4) 遺伝子とその receptor (K-sam, N-sam) の発現を RT-PCR 法で検討中。

2. 臨床的研究

浸潤性膀胱癌に対する、温存を目的とした教室独自のプロトコール（動注＋静注＋放射線療法）を作成中である。

III. 腎臓班

1. 基礎的検討

腎細胞癌の組織学的 subtype による生物学的特性を検討し、転移、予後について大きな差異が存在することを明らかにした。

2. 臨床的検討

1) 小径腎細胞癌に対する MR ガイド下、経皮的凍結療法を施行した 12 例の成績を報告し、その有用性および安全性が確認された。

2) 両側同時性腎細胞癌手術症例の臨床像、組織学的特徴、予後について検討した。手術施行例においては、両側発生であっても、片側の腎細胞癌と同等の予後が得られることを示した。

3) 進行性腎細胞癌に対する Fludarabine を用いた非骨髄破壊的同種造血幹細胞移植（ミニトランスプラント）による治療の効果について報告するとともに、継続的に治療を行っている。

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継続している。キノロン剤・セフェム系薬剤耐性淋菌の耐性メカニズムについて、淋菌の外膜蛋白である Efflux pump の関与だけでなく、淋菌 *pen A* 遺伝子のモザイク様構造も関与していることが示唆された。

2. 臨床的検討

「東京泌尿器科 STD 研究会」を組織して、首都圏における淋菌性尿道炎の動向について調査を継続している。男子淋菌性尿道炎の感染経路のほとんどが、oral sex による感染であった。また各種抗菌薬の淋菌に対する感受性の検討では、ニューキノロン薬の耐性化は強く、第一選択薬といわれているセフェム系薬剤でも耐性化傾向が強まっていることが認められた。

V. 排尿障害・ED 研究班

1. 脊損におけるシルデナフィルの鎮痛効果

クエン酸シスデナフィルが脊髄損傷麻痺域に除痛と痙性消失効果を示すことを世界で初めて報告した。

2. 高齢尿閉例の自力排尿機能早期評価の試み
意欲の指標 Vitality Index と年齢により高齢尿閉

患者の自力排尿機能回復の有無が早期に鑑別可能であることを証明した。

3. 間質性膀胱炎の調査

重度の頻尿患者の調査を行い co-moderator として成果を報告した。

4. 健常者の排尿障害スコア (IPSS, BPH-II, QOL index)

I-PSS は年齢とともに男女 ($p < 0.01$) とも増加するが BPH-II は男女とも加齢変化無く QOL index は女性 ($p < 0.01$) は加齢で上昇, 男性 ($p < 0.01$) では減少することを明らかとした。

VI. 腎・内分泌・副腎腫瘍研究班

1. クッシング症候群術後ステロイド補充療法の臨床的検討

クッシング症候群と診断され片側副腎切除術を施行した 14 例の臨床的検討を行った。13 例がステロイド離脱可能で, 期間は 9-28 カ月 (中央値 18 カ月) であった。補充中の随伴症状として全身倦怠感 6 例, 関節痛 5 例を認めた。ステロイド離脱期間は, 罹病期間に相関した。

2. 褐色細胞腫の画像診断

褐色細胞腫 36 例の画像診断につき評価した。本症は検診の US や CT により偶然発見されることが多く, その質的診断には MRI と MIBG シンチグラフィが有用であった。また MSCT は解剖学的位置関係の把握に優れ, 腫瘍血管の描出も可能であり, 術前画像として最も重要と考えられた。

3. 腹腔鏡下副腎摘除術の臨床的検討

副腎腫瘍 11 例に対する腹腔鏡下手術を評価した。本法の平均手術時間は 264 分, 平均出血量は 306 ml で, 開放手術と同等であった。本術式は低侵襲で有用な術式と考えられた。

VII. Endourology & ESWL 研究班

1. 体外衝撃波結石破砕術 (ESWL)

新規導入の Dornier D で, 現在まで 280 例の上部尿管結石に対して ESWL を施行し, 有効率 87%, 平均治療回数 1.7 回という治療成績を得た。

2. Peyronie 病に対する体外衝撃波治療

Peyronie 病に対する保存的治療としての体外衝撃波治療 (ESWT) の治療成績をもとに, 厚生労働省に対し高度先進医療として申請中である。

3. 前立腺肥大症に対する高温度治療

Targis system による前立腺肥大症の高温度治療後に発症しやすい尿閉を回避するために, 体内分解性尿道ステントを開発し, その有用性を 2003 年の日

本泌尿器科学会総会で報告した。さらに新しい高温度治療器を開発中で, 現在 phase I study によりその至適治療条件を検討中である。

4. 前立腺癌に対する永久シードを用いた小線源治療 (brachytherapy)

すでに米国で広く普及している限局性前立腺癌に対する brachytherapy を, 198-Au を用いて施行した。本来米国では, 125-I を用いており, 我が国でも 2003 年 7 月に認可され, 9 月より 125-I による brachytherapy を実施していく予定である。

「点検・評価」

多忙な臨床と教育の合間をぬっての研究活動は容易ではないが, 順調に行われ成果も上がっている。画像研究班は放射線科との連携で昨年のテーマを引き続き検討中である。腫瘍研究班も他大学との連携で多くの基礎研究が進行している。また, 膀胱腫瘍の治療における独自のプロトコルは, 成績によっては大変な注目を集める可能性がある。腎臓班は, 今話題のミニトランスプラントの臨床研究を開始している。感染班は, 昨年に引き続き, 薬剤耐性淋菌を基礎と臨床の両面から検討中である。排尿障害・ED 班は排尿障害の新たな指標の確立を目指している。腎・内分泌・副腎腫瘍研究班は主要テーマである褐色細胞腫の臨床的検討が順調に行われている。Endourology & ESWL 研究班は放射線科と共同で前立腺癌の低侵襲治療のひとつとしての小線源治療を国内に先駆けて施行予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Onodera S. Recent Trends in Neisseria gonorrhoeae infection. Japan Medical Association Journal 2002; 45(12): 499-505.
- 2) Onodera S, Endou K, Gotou H, Shuzuki H, Oishi Y. Mosaic-like Structure of Penicillin-Binding Protein 2 Gene (PenA) in Clinical Isolates of Neisseria gonorrhoeae with Reduced Susceptibility to Cefixime. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(12): 3744-9.
- 3) Onishi T, Oishi Y, Goto H, Yanada S, Abe K. Gender as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. BJU Int 2002; 90: 32-6.
- 4) Onishi T, Oishi Y, Yanada S, Abe K, Hasegawa T, Maeda S. Prognostic implications of histological features in patients with chromophobe cell renal carcinoma. BJU Int 2002; 90: 529-32.

- 5) Kiyota H, Ohishi Y, Asano K, Hasegawa N, Madarame J, Miki K, Kato N, Kimura T, Ishiyama T, Maeda S, Shimomura T, Shiono Y, Miki J. Extracorporeal Shock Wave Treatment for Peyronie's Disease Using EDAP LT-02; Preliminary Results. *Int J Urol* 2002; 9(2): 110-3.
- 6) Onishi T, Oishi Y, Goto H, Yanada S, Abe K. Histological features of hypovascular or avascular renal cell carcinoma: the experience at four university hospitals. *Int J Urol* 2002; 7: 159-64.
- 7) 小野寺昭一. 院内感染予防-手術室内感染予防-産婦の実際 2002; 51(12): 2099-107.
- 8) 小野寺昭一. 今必要とされる病院感染対策-感染制御チーム (I.C.T) による感染予防・制御-. *医事新報* 2002; 4098: 8-13.
- 9) 高坂 哲. 高齢者に特有の排尿障害. *J Clin Rehabil* 2002; 12: 70-7.
- 10) 遠藤勝久, 小野寺昭一. 各科領域における性感染症の動向と問題点-泌尿器科領域-. *化療の領域* 2002; 18: 1609-14.
- 11) 浅野晃司, 大石幸彦. 前立腺肥大症のクリニカルパスの有用性. *日臨* 2002; 60(増刊 11) 前立腺疾患の臨床: 417-21.
- 12) 川島 淳, 長谷川倫男, 池本 庸, 宮本幸夫. 膀胱癌の超音波ドプラ診断「ドプラスベクトル解析と病理組織診断との比較検討」. *日画像医誌* 2002; 21(1): 16-24.
- 13) 長谷川太郎, 古田 希, 三木 淳, 前田重孝, 山田裕紀, 富田雅之, 波多野孝史, 長谷川倫男, 後藤博一, 赤阪雄一郎, 大石幸彦, 山本裕康, 細谷龍男, 川口良人. 生体腎移植後手術合併症の検討. *腎移植・血管外* 2002; 14(1): 24-8.
- 14) 鈴木正泰, 滝沢明利, 古田 昭, 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. *日泌会誌* 2002; 93: 577-9.
- 15) 鈴木康之, 池上雅博, 大石幸彦. 後腹膜神経節細胞腫の1例. *泌外* 2002; 15: 1149-51.
- 16) 長谷川倫男, 塩野 裕, 大石幸彦, 服部麻木, 鈴木直樹, 福田国彦. Data Fusion システム支援による腹腔鏡下手術の試み. *泌外* 2002; 15(増刊): 483-4.
- 17) 富田雅之, 下村達也, 伊藤博之, 池本 庸, 大石幸彦. 腎周囲組織に発生した Malignant fibrous histiocytoma (MFH) の1例. *泌紀* 2002; 48(5): 327-9.
- 18) 富田雅之, 塩野 裕, 菅谷真吾, 池本 庸, 大石幸彦. レーザー照射, 高周波スネアが奏功した腎癌気管支内転移による無気肺の1例. *泌紀* 2002; 48(7): 459-62.
- 19) 長谷川太郎, 下村達也, 山田裕紀, 伊藤博之, 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. 経直腸の前立腺針生検による敗血症性ショックの1死亡例. *感染症誌* 2002; 76(10): 893-7.
- 20) 林 典宏, 和田鉄郎, 阿部和弘, 波多野孝史, 清田浩, 大石幸彦. 表在性膀胱腫瘍の再発予防のための pirarubicin 連続膀胱内注入療法. *日化療会誌* 2002; 50(4): 227-31.
- 21) 林 典宏, 大西哲郎, 後藤博一, 古田 希, 鈴木英訓, 大石幸彦. 化学療法併用放射線療法が奏功した陰茎疣贅状癌の1例. *臨泌* 2002; 54(3): 221-3.
- 22) 滝沢明利, 田代和也, 加藤伸樹, 古田 昭, 築田周一, 岩室紳也, 鈴木正泰. 泌尿器癌を含む三重複癌の検討. *厚木病医誌* 2002; 22(1): 35-40.
- 23) 前田重孝, 袖須 恒, 長谷川太郎, 和田鉄郎, 山崎春城, 清田 浩, 大石幸彦. 副腎癌術後再発に対する mitotane (o, p'-DDD) 単独投与が著明な腫瘍縮小効果を得た一例. *日化療会誌* 2002; 50(3): 186-9.
- 24) 成岡健人(富士中央病院), 鈴木英訓, 上田正山, 清田 浩, 三木健太, 大石幸彦. 著明な男性化兆候を呈した副腎皮質癌の1例. *日泌会誌* 2002; 93(3): 499-503.
- 25) 小出晴久, 鈴木康之, 木村高弘, 池本 庸, 小野寺昭一, 大石幸彦. von Recklinghausen 病に合併した褐色細胞腫の1例. *泌外* 2002; 15(12): 1323-6.

II. 総 説

- 1) 池本 庸, 湯本隆文, 吉野恭正, 古田 希, 清田 浩, 大石幸彦. 副腎 Complicated cyst との鑑別が困難であった Schwannoma の1例. *臨泌* 2002; 48: 289-91.
- 2) 小野寺昭一, 遠藤勝久. プライマリケアにおける感染症治療のコツ. *治療* 2002; 84: 877-9.
- 3) 大西哲郎. T1 腎癌の治療 開腹 vs 鏡視下手術 (pT1 腎細胞癌に対する開腹術後の非再発率・手術入院状況・入院費に関する検討). *泌外* 2002; 15: 427-32.
- 4) 大西哲郎. 腎細胞癌: 第3版取扱い規約に基づく病理所見と臨所像. *臨泌* 2002; 56: 665-73.
- 5) 清田 浩. 創感染・創し開. *臨泌* 2002; 56(4): 186-91.
- 6) 清田 浩, 小野寺昭一. 淋菌抗原. *臨床医* 2002; 28(6): 1241-2.
- 7) 鈴木康之. プライマリケアにおける Shared Care-尿失禁患者のマネジメント第5回. 尿失禁に対する理解と診療の基本. *medicina* 2002; 39(2): 362-6.
- 8) 鈴木康之. 一般診療に必要な泌尿器科の知識-尿失禁. *診断と治療* 2002; 90(7): 1073-9.
- 9) 浅野晃司. 精巣腫瘍. *月刊がん* 2002; 5: 116-7.
- 10) 三木健太. 腎臓癌の診断と最新の治療. *月刊がん* 2002; 6: 26-31.

III. 学会発表

- 1) 小野寺昭一, 北村正樹, 兼本園兼, 加塩大吾, 加藤健, 吉川晃司, 中澤 靖, 小松崎真, 畝村泰樹, 町田勝彦, 紫 考世. 当院における病院感染対策活動について「抗 MRSA 薬使用についての意識調査から」. 第 17 回日本環境感染学会. 大阪, 2 月.
- 2) 小野寺昭一. 今, 必要とされる病院感染対策. 第 50 回日本科学療法学会総会. 神戸, 5 月.
- 3) 大西哲郎, 阿部和弘. (ワークショップ) 進行性腎細胞癌に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植法を用いた治療. 第 15 回日本バイオセラピー学会学術総会. 札幌, 11 月.
- 4) 山崎春城. おしっこの出具合と健康. 慈恵第三病院公開健康セミナー. 東京, 9 月.
- 5) 清田 浩. (シンポジウム) 前立腺炎の治療: NIH カテゴリー-III: 慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群. 第 90 回日本泌尿器科学会総会. 東京, 12 月.
- 6) 清田 浩. 前立腺炎の最近の動向と問題点. 第 67 回日本泌尿器科学会東部総会. 千葉, 6 月.
- 7) 古田 希, 小出晴久, 山田裕紀, 浅野晃司, 岸本幸一, 大石幸彦. 褐色細胞腫の画像診断. 第 14 回日本内分秘外科学会総会. 大阪, 6 月.
- 8) 鈴木康之, 高坂 哲, 鈴木英訓, 古田 昭, 滝沢明利, 小野寺昭一, 池本 庸, 大石幸彦. 高齢尿閉患者の自力排尿機能早期評価の試み. 第 15 回老人泌尿器科学会. 米子, 5 月.
- 9) Suzuki Y, Oishi Y, Onodera S, Ikemoto I, Onishi T, Yamazaki H, Wada T, Kiyota H, Asano K, Hasegawa N. The effect of etidronate treatment on bone metabolic markers in Patients with Prostatic Carcinoma Receiving Long-term LHRH-analogue. 26TH SIU ANNUAL MEETING. Stockholm, Sept.
- 10) 遠藤勝久, 清田 浩, 後藤博一, 鈴木博雄, 小野寺昭一, 大石幸彦. Neisseria gonorrhoeae の経口セフェム薬耐性について. 第 90 回日本泌尿器科学会総会. 東京, 4 月.
- 11) 長谷川倫男. (シンポジウム) MRI 拡散強調画像を用いた腎の機能診断. 第 22 回日本画像医学会. 東京, 2 月.
- 12) 波多野孝史, 林 典宏. 著明な腎外発育を呈した腎血管筋脂肪腫の 1 例. 第 1 回西湘泌尿器科懇話会. 平塚, 8 月.
- 13) 斑目 旬, 古田 希, 小出晴久, 三木 淳, 山田裕紀, 伊藤博之, 長谷川太郎, 富田雅之, 遠藤勝久, 後藤博一, 岸本幸一, 赤阪雄一郎, 大石幸彦. Studer 型回腸新膀胱の長期予後の臨床的検討. 第 67 回日本泌尿器科学会東部総会. 千葉, 9 月.
- 14) 三木健太, 古田 希, 岸本幸一, 長谷川倫男, 大石

幸彦. 腎細胞癌に対する MR ガイド下経皮的凍結治療. 第 90 回日本泌尿器科学会総会. 東京, 4 月.

- 15) Miki K, Kiyota H. Percutaneous renal mass cryoablation under horizontal open magnetic resonance imaging guidance. 第 48 回国際外科学会日本部会総会. Okayama, June.
- 16) 三木健太, 古田 希, 岸本幸一, 長谷川倫男, 大石幸彦. (シンポジウム) MR ガイド下経皮的凍結治療. 第 67 回日本泌尿器科学会東部総会. 千葉, 9 月.
- 17) 加藤伸樹, 長谷川倫男, 菅谷真吾, 塩野 裕, 大石幸彦, 福田国彦, 古田 昭, 鈴木正泰, 田代和也(厚木病院). 腎盂尿管腫瘍におけるマルチスライス CT の経験. 第 67 回日本泌尿器科学会東部総会. 千葉, 9 月.
- 18) 古田 昭, 成岡健人, 山田裕紀, 長谷川倫男, 鈴木康之, 池本 庸, 大石幸彦. 前立腺粘液癌の 1 例. 第 557 回日本泌尿器科学会東京地方会. 東京, 6 月.
- 19) 長谷川太郎, 三木 淳, 前田重孝, 山田裕紀, 富田雅之, 波多野孝史, 長谷川倫男, 古田 希, 後藤博一, 岸本幸一, 赤阪雄一郎, 小野寺昭一, 大石幸彦, 山本裕康, 細谷龍男, 川口良人. 生体腎移植後手術合併症の検討. 第 18 回腎移植・血管外科研究会. 登別, 6 月.
- 20) 伊藤博之, 山田裕紀, 三木健太, 五十嵐宏, 古田 希, 岸本幸一, 富田雅之, 大石幸彦. 腎部分切除の臨床的検討. 第 90 回日本泌尿器科総会. 東京, 4 月.
- 21) Hayashi N, Ikemoto I, Wada T, Oishi Y, Machida T. The decrease of blood coagulation suppression factors identified in patients with prostate cancer treated by diethylstilbestrol diphosphate. 26TH SIU ANNUAL MEETING. Stockholm, Sept.

IV. 著 書

- 1) 大西哲郎. 精巣部分切除術. 村井 勝 ほか編. Urologic Surgery シリーズ 11—陰茎癌と精巣癌の手術. 東京: メジカルビュー社; 2002. p. 72-3.
- 2) 大石幸彦. 排尿困難 Difficulty on Voiding. 多賀須幸男 ほか編. 今日の治療指針 2002. 東京: 医学書院; 2002. p. 723-4.
- 3) 大石幸彦. 尿路・性器の損傷と異物. 林正健二 監. 泌尿器科ナースの疾患別ケアハンドブック. 大阪: メディカ出版; 2003. p. 86-101.
- 4) 小野寺昭一. 尿路・性器感染症. 新・抗菌薬の使い方—選択理論とその実際—. 第 4 版. 東京: 三共; 2002. p. 137-51.
- 5) 小野寺昭一. 9. 泌尿器 a 排尿障害治療薬 b 結石排泄促進薬 c 前立腺疾患治療薬 d 勃起不全治療薬. メディックブック 第 1 部患者さんによくわかる説明. 東京: 金原出版; 2002. p. 488-99.
- 6) 波多野孝史. 腎, 泌尿器系. 外山久太郎 編. 研修医・

当直医のための急患対応マニュアル。東京：永井書店；2003. p. 92-5.

7) 清田 浩. 尿路感染症. 柴 孝也, 猪狩 淳 編. 抗菌化学療法 of ABC. 東京：協和企画；2002. p. 99-105.

8) 清田 浩. 尿路性器. 大野典也, 相澤益男 編. 再生医学：テッシュエンジニアリングの基礎から最先端技術まで。東京：エヌ・ティ・エス；2002. p. 651-62.

V. その他

1) 鈴木康之. ストーマ関連海外文献紹介「colinic adenocarcinoma occurring in an indiana pouch」. 臨看 2002；28(15)：1601-2.

眼 科 学 講 座

教授：北原 健二	神経眼科・視野・色覚
助教授：谷内 修	硝子体・網膜剝離・眼病理
助教授：河合 一重	神経眼科・眼球運動・視覚・誘発電位
助教授：常岡 寛	白内障・緑内障・眼病理
助教授：鎌田 芳夫	神経眼科・生化学
講師：敷島 敬悟	神経眼科・眼病理・眼腫瘍
講師：郡司 久人	網膜剝離・緑内障・分子生物学
講師：佐野 雄太	角膜・屈折矯正手術・移植
講師：西尾 佳晃	色覚・視覚生理
講師：高橋現一郎	緑内障・視野
講師：吉田 正樹	神経眼科・画像解析・眼球運動
講師：渡辺 朗	網膜硝子体・視覚生理

研究概要

I. 視覚生理部門

1. 先天色覚異常者における，白，赤，黄，緑，青の5色の色チョークで黒板上に書かれた文字色の見え方について検討する目的で，色覚正常者5名と先天色覚異常者51名に対し，シミュレーション検査を施行した。その結果，色覚正常者では誤答はみられなかった。先天色覚異常者では51名中37名(72.5%)に誤答がみられた。先天色覚異常者では黒板上に色チョークで書かれた文字色の色弁別が困難な場合があることが示されたことから，色チョークを用いる際には，先天色覚異常者においても容易に見分けられるような色以外の情報を要するものと思われた。

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て，全ての人に分かりやすい色表示について検討することを目的とし，本年度も，小学校教科書の表示色の調査，解析を行った。調査対象として，本邦における小学校教科書168種類について検討し，先天色覚異常者にとって判別困難と思われる表示色を測色計により測色し，その色度を求めた。得られた結果を色度図上にプロットし，第1および第2先天色覚異常における混同色について検討した結果，これらの表示色のなかには，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。

II. 電気生理部門

ヒト ERG の b 波のクライテリア振幅から分光感度を測定した。この結果を用いたヒトにおけるマックスウェル視光学系での研究において、心理物理学的に十分に杆体を抑制しうる背景光を用いると ERG では錐体反応のみでなく杆体反応が混入することを ERG の b 波による分光感度より確認した。その理由として、杆体ロドプシンが十分に褪色していなかったこと、網膜内やそれ以降の視路での視覚情報の修飾があること、さらに眼内での刺激光の散乱が原因として考えられた。

III. 眼球運動部門

眼位を自ら制御可能な間欠性外斜視患者における皮質活動を機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) にて検討した。正位条件と外斜視条件を比較すると正位条件が外斜視条件に比較して後頭葉視覚領における賦活域が広汎であった。これは間欠性外斜視患者において、斜視時とくらべ正位時には両眼視機能が行われていること、正位時とくらべ斜視時には片眼の視覚入力が皮質内の情報処理として抑制されていることを反映するものと推察された。

IV. 白内障部門

1. 現在の白内障眼内レンズ手術は、超音波乳化吸引術と折り畳み眼内レンズ (foldable IOL) の普及によって、3~4 mm の切開創から行うことが可能になった。切開創をさらに小さくする事が可能な次世代の白内障手術として YAG laser を用いる術式が数年前より開発されてきたが、手術の効率が悪いため、未だ超音波乳化吸引術に代わる術式とは認知されていない。われわれは3年以上前より、手術効率が良い超音波乳化吸引術を利用して切開創を小さくする工夫をしてきた。その結果、灌流用のスリーブを外した超音波チップを眼内に挿入し、灌流を 20 ゲージのサイドポートから注入して、灌流と乳化吸引を別のポートから行うという Bimanual phacoemulsification (二手法による超音波白内障手術) を行うことによって、1.2 mm の創口から水晶体を安全に効率良く摘出することが可能になった。本術式で施行した極小切開創白内障手術 1,175 眼の臨床成績を検討したところ、その安全性と効率性が確認されたため、その成果を内外の学会で報告した。混濁した水晶体を摘出した後に挿入する IOL に関しても、3 mm 未満の創口から挿入できる IOL が市販されていなかったが、挿入器具 (injector) を工夫して用いることにより現在市販されている foldable

IOL を 2.2 mm の創口から挿入することに成功したため、従来の術式に比して惹起角膜乱視が少なく、侵襲の少ない手術を施行することができた。

2. 臨床経験から、眼内レンズ光学部のエッジ形状が鋭角であると術後の後囊混濁の発生が少ない、と考えられているが、今まで Evidence Based Medicine (EBM) の手法に則った検討はなされていなかった。われわれは、同素材で光学部のエッジ形状のみが異なる 2 種類のアクリル眼内レンズを、それぞれ左右眼に挿入した症例の術後経過を経時的に観察し、光学部のエッジ形状の違いが後囊混濁発生の頻度にどのような影響を及ぼすかを、EBM の手法に則って検討した。その結果、細隙灯顕微鏡および前眼部解析装置 (EAS-1000) による解析では、術後 1 年における後囊混濁は、エッジ形状が丸い IOL の方が鋭角な IOL よりも有意に多く発生していることが証明された。

V. 眼腫瘍・病理・形態部門

1. 網膜芽細胞腫に対する眼球温存のための全身化学療法の有用性について報告した。Shields らの提唱した chemoreduction 法によって、非進行例では眼球温存の可能性が、進行例では遠隔転移予防の可能性が示唆された。

2. 眼窩腫瘍摘出術における術前のプランニング、経皮膚-経隔膜前方到達法、側方到達法 (側方眼窩壁切開法) について詳細に報告した。眼窩腫瘍性病変における複視の臨床評価について概説した。

VI. 神経眼科部門

1. 上四半盲を呈する後頭葉梗塞症例の皮質活動を機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) で検討した。格子縞反転視標による視覚刺激に対して、両側後頭極の均一な賦活が確認された。これより、本症例における上四半盲は、後頭極に一致する有線野の障害ではなく、有線外野の障害によってもたらされたものと推定した。

2. Primary oculomotor nerve synkinesis を認めた海綿静脈洞部髄膜腫の稀なる 1 例を報告した。

3. 瞳孔反応の機能解剖と瞳孔のみかた、ならびに視神経乳頭腫脹の鑑別に関する総説を発表した。

VII. 生化学部門

1. 網膜剝離復位後の錐体の回復に関して、錐体優位網膜を用いて、免疫組織学的、形態学および電気生理学的に比較検討した。

2. その結果 網膜復位後、赤緑および青錐体の外

節は緩徐な回復を認めたが、ERG contrast gain (CG)の回復は早期にみられた。網膜剝離復位眼において視細胞数と総錐体 ERGCG との間に相関がみられたが、赤緑および青錐体数とそれぞれの錐体 ERG との相関は認められなかった。また、網膜剝離時にみられたミュラー細胞における特異的タンパクの発現の増強は網膜復位にて減弱された。錐体優位網膜を用いた網膜剝離復位眼において、フリッカー-ERG は、形態学的評価と相関し、今後、錐体視細胞保護療法の効果の機能的指標として有用である可能性が示唆された。

VIII. 緑内障

1. 低空間・高時間周波数のコントラスト視標を用いた視野測定法である Frequency-Doubling perimetry (FDT)の視標を小さくした視野計を開発し、他の視野計による視野測定と緑内障性視野異常の発見に関する感度、特異度を比較検討し報告した。

2. 検査視標の大きさの異なる2種のFDTの各種パラメータの相関について検討し報告した。

3. 黄色背景野に青色検査視標を呈示し視野測定を行う Blue on Yellow perimetry と FDT 及び通常の視野測定法である White on white perimetry の緑内障性視野異常の発見に関する感度、特異度を検討し報告した。

4. 視神経乳頭の画像解析装置である confocal scanning laser tomograph による緑内障性視神経乳頭の変化と視野異常の関連を検討し報告した。

5. 眼底写真を用いた緑内障性視神経乳頭変化の評価及び視野検査の各種パラメータを用いて、緑内障の発見に寄与する因子の検討を行い報告した。

6. 時間短縮プログラムの1種である SITA プログラムと従来の閾値検出プログラムを比較し報告した。

7. 定期健康診断における FDT の緑内障検出力を、従来の眼圧、眼底写真と比較検討し報告した。

8. シヌソトミー併用線維柱帯切開術 (HD) とマイトマイシン C 併用線維柱帯切除術 (LEC) の中長期手術成績を比較検討し報告した。

9. 眼底所見による緑内障検出力を緑内障専門医とレジデントで比較検討し報告した。

10. FDT のアルゴリズムの変更 (VER.3.0) に伴う、旧バージョンとの緑内障検出力を比較検討し報告した。

IX. 角膜・屈折矯正部門

1. エキシマレーザーによる近視や乱視の手術治

療を主たる目的とした、眼科屈折矯正外来を新規に開設した。LASIK, PRK, LASEK, AK, 有水晶体内レンズ挿入術などの選択肢から、個々の症例にもっとも適切な手術法を選択し施行した。LASIK では術後裸眼視力 1.0 以上が、24 時間後で 77%、1 週間後で 88.5 % と、術後早期から良好な視力回復がえられている。

2. LASIK 手術に使用するマイクロケラトームを角膜混濁などの治療目的で表層角膜移植術に応用する、Automated Lamellar Therapeutic Keratoplasty (ALTK) を多数例に施行し、良好な臨床成績を得た。ALTK は術後 1 カ月程度での早期抜糸が可能となり、惹起乱視が少ない有効な治療法であることが判明した。

3. 無水晶体眼に対する虹彩支持型眼内レンズ二次挿入術を多数例で施行し、術後長期にわたる臨床結果を検討した。スペキュラーマイクロスコープとレーザーフレアメーターによる解析でも術後 2 年の時点で臨床的に有意の合併症を認めないことが確認された。

4. 国の人工角膜開発プロジェクトの一環として、本学の GMP 適合施設による臨床治験用人工角膜の開発に関する研究の基礎調査に着手した。

X. 糖尿病・網膜硝子体部門

黄斑上膜、黄斑円孔および糖尿病黄斑浮腫の症例に対しては、インドシアニングリーン色素 (ICG) を網膜面に塗布し網膜の一部である内境界膜を染色し切除する方法を取り入れている。術前後の視機能評価として、走査型レーザー検眼鏡を用いた微小視野検査では、術後 3 週間ごろより黄斑部の感度上昇を認めるが、多局所網膜電図では術後 1 カ月ごろ一時的に網膜応答密度は低下を認め、その後上昇することがわかった。黄斑浮腫においては術前後とも網膜感度は低かったが、必ずしも視力と一致するものではなかった。

「点検・評価」

教室の主な研究テーマである視覚生理とその病態を軸として、電気生理、生化学、眼球運動、眼腫瘍・病理、神経眼科、白内障、角膜、屈折矯正手術、網膜硝子体などの幅広い分野において基礎的、臨床的研究がなされてきた。本年度も英文原著を含む国内・国外での論文および学会発表が精力的に行われ、中堅・若手の研究者を含めた数多くの業績が集積された。

現在、大学院制度などを利用して、若手・中堅の

研究者がよりいっそう多数基礎研究活動に従事するようになった。今後も研究者の育成と指導者体制の確立、研究環境の整備を重点的に努力して生きたい。基礎研究部門では、臨床応用を常に視野に入れ、基礎医学と臨床医学を結び付けようとする方向性を重視した研究を今後も発展させていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohno K, Mitooka K, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Keratocyte Activation and Apoptosis in Transplanted Human Corneas in a Xenograft Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(4): 1025-31.
- 2) Ohno K, Nelson NR, Mitooka K, Bourne WM. Transplantation of cryopreserved human corneas in a xenograft model. *Cryobiology* 2002; 44: 142-9.
- 3) Yoshida M, Ida M, Takahashi G, Nguyen TH, Iba-zizen MT, Stievenart JL, Kikuchi S, Hara T, Kitahara K, Cabanis EA. Objective visual field testing with functional magnetic resonance imaging. *Neuro-Ophthalmol* 2002; 26(2): 109-17.
- 4) Sakai T, Calderone JB, Lewis GP, Linberg KA, Fisher SK, Jacobs GH. Cone photoreceptor recovery after experimental detachment and reattachment: An immunocytochemical, morphological, and electrophysiological study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 416-25.
- 5) Linberg KA, Sakai T, Lewis GP, Fisher SK. Experimental retinal detachment in the cone-dominant ground squirrel retina: Morphology and basic immunocytochemistry. *Vis Neurosci* 2002; 19: 603-19.
- 6) Tatemichi M, Nakano T, Tanaka K, Hayashi T, Nawa T, Miyamoto T, Hiro H, Iwasaki A, Sugita M; Glaucoma Screening Project (GSP) Study Group. Performance of glaucoma mass screening with only a visual field test using frequency-doubling technology perimetry. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(4): 529-37.
- 7) Nakamura K, Okajima O, Nishio Y, Kitahara K. New Color Vision Tests to Evaluate Faulty Color Recognition. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46: 601-6.
- 8) 大野建治, 野田 徹. 蛍光濾過フィルターを用いた細隙灯顕微鏡による角結膜フルオレセイン染色所見の観察・撮影法. *日眼紀* 2002; 53: 202-4.
- 9) 常岡 寛. 極小切開超音波乳白吸引術と眼内レンズ挿入術. *あたらしい眼科* 2002; 19: 1041-2.
- 10) 常岡 寛. 極小切開白内障手術. *あたらしい眼科* 2003; 20: 229-30.
- 11) 高橋現一郎, 青木容子, 小池 健, 中野 匡, 北原健二. 新しいデス膜パンチ試作. *眼科* 2002; 44(6): 909-10.
- 12) 高橋現一郎, 青木容子, 小池 健, 北原健二. イソプロピルウノプロストン投与後の blue-on-yellow perimetry の変動. *眼臨医報* 2002; 96(6): 657-62.
- 13) 西尾佳晃, 北原健二, 池村雄二, 杉本寛喜男, 伊澤昭一, 伊藤薫平, 神田川宗行. 先天色覚異常者における LED 式道路交通信号灯色の見え方. *臨眼* 2002; 56: 753-7.
- 14) 西尾佳晃, 久保朗子, 北原健二, 中村かおる, 岡島修. 先天色覚異常者における 3 色表示 Light-Emitting Diode (LED) ディスプレイ文字色の見え方. *眼紀* 2002; 53: 790-4.
- 15) 西尾佳晃, 久保朗子, 北原健二, 中村かおる, 岡島修. 先天色覚異常者における色チョークの見え方. *臨眼* 2003; 57: 521-5.
- 16) 仲泊 聡, 北原健二, 神立 敦, 田中雄一郎, 武内弘明, 宮内 哲. fMRI による色相配列課題における V4 α 野の活動. *日眼誌* 2002; 106 (11): 694-700.
- 17) 酒井 勉, 敷島敬悟, 谷内 修, 坂井春男. Primary oculomotor nerve synkinesis を認めた海綿静脈洞部髄膜腫の 1 例. *神経眼科* 2002; 19(4): 445-9.
- 18) 神前あい. 甲状腺眼筋症?Dysthyroid ocular myopathy-disturbance of eyemovement-. *眼科* 2002; 44(12): 1785-1795.
- 19) 滝沢寛重, 高橋現一郎, 佐野雄太, 小池 健, 青木容子, 中野 匡, 北原健二. 濾過胞穿孔例に Suture canalization を下方に施行した 1 例. *臨眼* 2002; 56 (4): 429-32.
- 20) 並木美夏, 増田洋一郎, 浦島容子, 田中雄一郎, 渡辺 朗, 鎌田芳夫, 北原健二, 中林 條, 小林かおり. Polymerase chain reaction 法で診断されたアcantアメラバ角膜炎の 1 例. *臨眼* 2003; 57(5): 777-80.
- 21) 加藤陽子, 櫻井 謙, 湯坐有希, 柳澤隆昭, 内山浩志, 星 順隆, 衛藤義勝, 敷島敬悟, 金子明博. 網膜芽細胞腫に対する眼球温存のための全身化学療法の有効性. *小児がん* 2002; 39(4): 518-21.
- 22) 長津京美, 柏田てい子, 西尾佳晃, 神前賢一, 久保朗子, 田中雄一郎, 北原健二. 先天色覚異常における 8° および 10° 視野の色票を用いたパネル D-15 の検討. *眼臨医報* 2003; 97: 654-6.
- 23) 常岡 寛. WhiteStar を用いた極小切開超音波乳白吸引術: 創口温度の研究. *日の眼科* 2002; 73: 1343-4.
- 24) 吉田正樹, 井田正博, 北原健二. functional MRI による視中枢の分離同定と高次視覚中枢. *神経眼科* 2002; 19: 411-8.

II. 総 説

- 1) 北原健二. 色覚. 第 106 回日本眼科学会総会「20 世紀における眼科学の総括」2002: 6-9.
- 2) 北原健二. 色覚異常. 小児看護 2002; 25(13): 1741-6.
- 3) 河合一重. 難治弱視斜視の治療戦略-眼振. 眼臨医報 2002; 96(5): 574-5.
- 4) 敷島敬悟. 瞳孔反射の機能解剖と瞳孔のみかた. 眼科 2002; 44(9): 1223-31.
- 5) 高橋現一郎. 炭酸脱水酵素阻害薬 緑内障の治療. 眼科 2002; 44(11): 1476-80.
- 6) 高橋洋子. 視機能の加齢と抗加齢. あたらしい眼科 2002; 19(7): 839-43.
- 7) 吉田正樹, 井田正博, Nguyen TH, 北原健二, Cabanis EA. 磁気共鳴画像による機能画像検査法. 眼科 2003; 45: 495-504.
- 8) 仲泊 聡. 視対象認知障害. 眼科 2002; 44(4): 403-12.
- 9) 大野建治. 屈折矯正手術 術前スクリーニング 角膜形状解析の基礎と臨床. 眼科診療プラクティス 2002; 5(12): 66-9.
- 10) 西尾佳晃. 古典的 DCR 鼻外法による涙道再建術. 眼科 2003; 45: 174-181.

III. 学会発表

- 1) 北原健二. 20 世紀における眼科学の総括 視機能評価と矯正法の発達「色覚」. 第 106 回日本眼科学会総会. 仙台, 5 月.
- 2) Ohno K, Negishi K, Kobayashi K, Shibutani M, Takeuchi G, Ohnuma K, Hirayama N, Noda T. Evaluation of Visual Function Using a New Point Spread Function Analysis System in LASIK Patients. 2002 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida, May.
- 3) Sano Y, Shikishima K, Kitahara K, Ohashi T, Ida H, Miyata I, Eto Y. The ocular manifestations of Fabry's disease. The 29th International Congress of Ophthalmology. Sydney, Apr.
- 4) Yoshida M, Shiba T, Ida M, Nguyen TH, Iba-zizen MT, Stevenart JL, Kikuchi S, Hara T, Kandatsu A, Kitahara K, Cabanis EA. Controle cortical des saccades, etude en IRM fonctionnelle Functional MRI of cortical control in saccade. 108ème congrès de la société française d'ophtalmologie. Paris, May.
- 5) Deeb SS, Hayashi T. Mutually exclusive expression of the red and green visual pigment genes in the human cone-derived retinoblastoma cell line WERI. 2002 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida, May.
- 6) 林 孝彰, 北原健二, Deeb SS. ヒト女性網膜芽細胞腫由来 WERI 培養単一細胞における赤・緑視物質 mRNA 発現. 第 106 回日本眼科学会総会. 仙台, 5 月.
- 7) 酒井 勉, Lewis GP, Linberg KA, Fisher SK. 錐体優位網膜を用いた実験的網膜剥離に対する高濃度酸素負荷の保護効果. 第 106 回日本眼科学会総会. 仙台, 5 月.
- 7) 菊池伸介, 井田正博, 吉田正樹, 原 崇彰, Nguyen TH, Iba-Zizen MT, Stivenar JL, 神立 敦, 北原健二, EA Cabanis. 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) による視覚中枢の信号経時変化. 第 106 回日本眼科学会総会. 仙台, 5 月.
- 8) 原 崇彰, 井田正博, 吉田正樹, 菊池信介, Nguyen TH, Iba-Zizen MT, Stivenart JL, 神立 敦, 北原健二, EA Cabanis. 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) による衝動性眼球運動時の脳活動. 第 106 回日本眼科学会総会. 仙台, 5 月.
- 9) 尾本 聡, 西尾佳晃, 上岡康雄, 敷島敬悟, 北原健二. 若年発症の涙嚢原発悪性リンパ腫. 第 106 回日本眼科学会総会. 仙台, 5 月.
- 10) 中野 匡, 高橋現一郎, 青木容子, 久保寛之, 野呂隆彦, 久米川浩一, 北原健二, 小池 健, 伊藤正臣, 立道昌幸, 杉田 稔. Frequency Doubling Technology 視野計 (FDT) Ver. 3.0 の評価. 専門別研究会視野. 第 106 回日本眼科学会総会. 仙台, 5 月.
- 11) 久保寛之, 中野 匡, 敷島敬悟, 北原健二. 視覚路病変における frequency doubling technology Ver 3.0 の評価について 専門別研究会視神経. 第 106 回日本眼科学会総会. 仙台, 5 月.
- 12) Nakadomari S, Kitahara K, Asakawa K, Kandatsu A, Takeuchi H, Ichihara Y. What information is coded in human V4?—Opposite fMR signal change in a patient after recovery from cerebral achromatopsia. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai, June.
- 13) Kumegawa K, Kitahara K, Nakano T, Kandatsu A, Nakadomari S, Takeuchi H, Kuriki I, Miyauchi S. Separation of the magnocellular activity from the parvocellular activity in the human lateral geniculate nucleus—A tentative fMRI study. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai, June.
- 14) Asakawa K, Kitahara K, Nakadomari S, Kandatsu A, Takeuchi H, Ichihara Y. What information is coded in human V4?—color/saturation itself

or its change, and more?— 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Sendai, June.

- 15) Takimoto M, Yanashima K., Magatani K. Quadrantic pattern stimulation to elicit vsmf. The 40th International Symposium for Clinical Electrophysiology of Vision. Belgium, July.
- 16) Shiba T, Ida M, Yoshida M, Nguyen Cabanis EA, Iba-Zizzen MT, Hamard HP, Effenterre R, Istoc A, Shiba T. New insight in papilledema. 17th Symposium Neuroradiologicum. Paris, Aug.
- 17) 西尾佳晃, 久保朗子, 北原健二, 中村かおる, 岡島修. 先天性色覚異常者における色チョークの見え方. 第56回日本臨床眼科学会. 盛岡, 9月.
- 18) 神前あい, 山崎 斉, 前田利根, 井上トヨ子, 井上洋一. 甲状腺眼症に対する放射線療法. 第56回日本臨床眼科学会. 盛岡, 9月.
- 19) Tsuneoka H, Shiba T, Hayama A, Takahama M, Kitahara K. Ultrasmall incision bimanual phaco surgery using a sleeveless phaco tip. The 20th Congress of the European society of cataract and refractive surgeons. Nice, Sept.
- 20) Sano Y, Kubo A, Kamada Y, Mizobuchi T, Kohzaki K, Torisu T, Kitahara K. Artisan aphakic intraocular lens implantation in a patient with nystagmus. The 20th Congress of the European society of cataract and refractive surgeons. Nice, Sept.
- 21) 伊藤正臣, 中野 匡, 小池 健, 青木容子, 野呂隆彦, 北原健二. シヌトミー併用線維柱帯切開術とマイトマシシC併用線維柱帯切除術の成績比較. 第26回日本眼科手術学会. 京都, 1月.
- 22) 小川智一郎, 神前賢一, 田中雄一郎, 飯田和之, 永井祐喜子, 浅川晋宏, 北原健二. 網脈絡膜コロボーマに合併した網膜剥離の1例. 第26回日本眼科手術学会. 京都, 1月.

IV. 著 書

- 1) Deeb SS, Jagla WM, Jagle H, Hayashi T, Sharpe LT. Chapter 31: Genotypic variation in multi-gene dichromats. In: Mollon JD, Pokorny J, Knoblauch K. Normal and defective colour vision. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 299-306.
- 2) Jacobs GH, Calderone JB, Sakai T, Lewis GP, Fisher SK. Effects of retinal detachment on s and m cone function in an animal model. In: Mollon JD, Pokorny J, Knoblauch K (Eds). Normal and defective colour vision. Oxford: Oxford university press; 2003. p. 381-8.

3) 鎌田芳夫, 北原健二. 眼鏡のトラブル: 特殊職業に関連した中・高齢者のトラブル: ドライバー・パイロット—計器板が見えない. 加藤桂一郎 ほか編. 眼科診療プラクティス 82. 東京: 文光堂; 2002. p. 54-57.

4) 三戸岡克哉. Lasik interface keratitis (DLK, SOS). 眼科診療プラクティス 83. 東京: 文光堂; 2002. p. 40-41.

5) 吉田正樹, 井田正博, Nguyen TH. functional MRIによる機能的画像診断. 若倉雅登, 柏井 聡, 吉田晃敏 編. New Mook 眼科5 最新の神経眼科. 東京: 金原出版; 2003. p. 179-85.

V. その他

- 1) 北原健二. (オーガナイザー)シンポジウム3 脳における視覚機能の画像化の進歩. 第56回日本臨床眼科学会. 盛岡, 9月.
- 2) Tsuneoka H. (招待講演) Ultra small incision bimanual phaco surgery—How to avoid thermal burn—. Annual convention of intraocular implant and refractive society in India. India, June.
- 3) 敷島敬悟. 眼部悪性腫瘍患者における生活の質の向上を目指した治療法開発に関する研究. 平成13年度厚生労働省がん研究助成金による研究報告集 2002: 381-3.
- 4) 中野 匡. 総合健診における Frequency Doubling Technology 視野計を用いた緑内障検診への応用. 東京健康管理事業団研究助成論文集 XVIII 2002 2002: 35-42.

耳鼻咽喉科学講座

教授：森山 寛	中耳疾患の病態とその手術的治療・副鼻腔疾患の病態および内視鏡下鼻内手術法の開発
教授：梅澤 祐二	中耳真珠腫の病態・中耳伝音系の手術的再建
助教授：青木 和博	側頭骨の気胞化・滲出性中耳炎
講師：加藤 孝邦	頭頸部腫瘍・頭頸部再建外科・画像診断
講師：矢部 武	中耳疾患の病態と手術的治療の研究
講師：春名 真一	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：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：辻 富彦	中耳疾患の治療・耳管機能の研究
講師：富谷 義徳	感染症の研究

研究概要

I. 耳科領域

中耳真珠腫研究は①表皮細胞の増殖・分化・細胞死に関するもの②真珠腫の骨破壊に関するもの③細胞外マトリックスに関するものが中心である。しかしながら真珠腫の成因については未だ結論はできておらず別の方面からの研究も不可欠と考えられる。そこで真珠腫上皮の基底膜における変化やmigrationについての研究、さらに皮膚三次元モデルの作製や*in vitro*における真珠腫モデルの開発、gene tipを用いた真珠腫の遺伝子解析、加えてステロイドをはじめ真珠腫進展を抑える保存的治療法、真珠腫上皮のapoptosisを導くような遺伝子導入、DDSの開発についても研究を行っている。また粘膜再生を柱とした基礎研究を行い癒着性中耳炎の再癒着防止および乳突洞の再含気化を目指している。さらに中耳炎後遺症などによる高度感音難聴症例に対応するため2002年10月より人工内耳手術を開始し

た。開始後1年であるが実施された手術は6例でいずれも良好な成績である。

また①滲出性中耳炎や慢性中耳炎、中耳真珠腫などの中耳慢性炎症病態では、なぜその含気蜂巣は抑制されているか②抑制された含気蜂巣例ではなぜ中耳の炎症病態を反復しやすいか③含気蜂巣の抑制された中耳を治癒に導くにはどうしたらよいか、以上の点について研究を重ねる上で小児の滲出性中耳炎は重要な位置を占める疾患であり研究の1つの柱となっている。

滲出性中耳炎やアテレクターシスから中耳真珠腫や鼓膜癒着症が形成される過程での耳管と中耳病態との関わりにつき引き続き検討を行っている。また鼻すすりと中耳疾患との関与を検討している。中耳真珠腫における耳管の状態を客観的に把握するため耳管CTのMPR画像により耳管の画像解析を行っている。

平成14年度は宇宙開発事業団・日本宇宙フォーラムの公募型地上研究の最終報告会があり、その評価として空間識の研究と直線加速度負荷装置の開発が高く評価された。昨年度より開始した東京慈恵会医科大学精神神経科との共同研究は、超短時間作動型と長時間作動型睡眠導入剤の内服後の転倒傾向を詳細に経時的に解析するもので、病院内の転倒事故という院内事故に大きく関連する研究として重要な意義があり、研究発表を行う予定である。今後詳細に分析を進めていく。さらに(財)航空医学研究センターよりの委託研究から空間識失調の発生装置が完成しそのソフトウェアのバージョンアップもされ正常被験者に対する研究開始を計画している。

さらに動的平衡機能検査をGANGASという歩行解析装置を使って定性的に解析が可能となり来年度にかけて定量的解析が可能になるように解析ソフトを開発中である。またフォースプレートを利用した動的解析装置も開発中でありこれらを用いて基礎的な動的平衡機能を定量化する研究を開始したいと計画している。

聴力検査の出来ない乳幼児に対してABR等の他覚的聴力検査や長期にわたり変動する感音難聴患者の長期経過観察も行っている。補聴器外来を開設し難聴患者に対して補聴器適応の診断および補聴器の長所・短所の説明を含めた補聴器指導、機種設定、フィッティングを行っている。

II. 鼻科領域

内視鏡下鼻内手術：Endoscopic Sinus Surgery：ESSのminimum invasive surgeryの延長として鼻

副鼻腔疾患はもとより、眼窩(Blowout fracture, 眼窩内腫瘍など)、頭蓋内疾患(下垂体腫瘍)に鼻副鼻腔ルートを用い広く応用を試みている。また powerd endoscopic sinus surgery としてシェーバシステムや、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難治症例に対する確にかつ安全な手術方法を獲得している。

副鼻腔粘膜中に EG2 陽性の活性化好酸球浸潤が高値の難治性副鼻腔炎を好酸球性副鼻腔炎と提唱した。現在、内視鏡による病態分類と好酸球顆粒蛋白の Eosinophil Cationic Protein (ECP) を計測しており、術前の重症度の高度なものや ECP 高値例では明らかに術後の予後不良であり外来での局所療法の工夫や薬物療法の選択を行っている ECP の検討から副鼻腔粘膜に活性化好酸球浸潤の高値例を好酸球性副鼻腔炎として感染性副鼻腔炎と区別してその臨床的特徴を評価している。最近欧米にて好酸球浸潤の強い副鼻腔炎と真菌との関連 (Allergic fungal sinusitis) が指摘されており日本における罹患状況を検討している。

基礎的研究として副鼻腔粘膜の組織や好酸球の単離培養上で種々のサイトカイン、ケモカインを組織生化学的に検討し、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。また DNA マイクロアレイ法の一つである Gene chip を用いて慢性副鼻腔炎の難治化因子の解明を主な目的として鼻茸組織中約 20,000 の遺伝子の網羅的発現解析を行っている。その結果では種々の病態において遺伝子の有意な発現の差がサイトカイン、ケモカイン、および細胞外マトリックス関連の遺伝子等で存在したことが確認された。現在、これらの遺伝子群についてさらに症例数を増やし発現の有意差について検討を行っている。

DNA 医学研究所との共同研究により、スギ花粉患者における免疫応答の季節性変動を検討したところ、IgE 抗体値や T 細胞の抗原特異的反応は季節前後で変動する群と反応が持続する群が存在することが明らかとなった。反応持続群では花粉症の発症時期が花粉飛散開始日よりも早いか飛散開始日より 1 週間以内であり、変動群よりも早いことが示された。このことから免疫応答が花粉飛散終了後も持続する群においては極少量のスギ花粉暴露によっても症状が発現することが示唆された。

またアレルギー性鼻炎患者における症状の重症度と感作の程度の関連性を検討したが重症度と感作の

程度の間には一定の関連性は見出されず、感作の程度が重症度の指標とはならないことが示された。

III. 頭頸部腫瘍領域

経口抗癌剤 S-1 は前期・後期第 II 相試験において 34.1% と単剤にして高い奏効率が報告されており当科における成績も 31.3% の奏効率でありこの経口抗癌剤 S-1 と放射線療法とを外来通院にて同時併用の可能性を検討した。

1) Step 1: 局所進行の中・下咽頭・喉頭腫瘍症例に対して S-1 と放射線同時併用の至適併用期間の検討。2) Step 2: 至適投与法に従い腫瘍縮小効果、喉頭温存などの機能温存率および安全性の検討。

現在 Step 1 がほぼ完了し、DLT に基づく至適投与期間が設定された。奏効率は原発巣で CR 100%、頸部リンパ節で CR 75% PR 25% と好成績を得ており、Grade 3 以上の副作用は粘膜炎の 1 症例であり、前例機能温存に寄与した。現在、至適投与期間に従い Step 2 にてさらなる検討を行っている。

IV. 音声嚥下機能に関する研究

片側声帯麻痺の治療としてファイバースコープを用いた声帯内アテロコラーゲン注入療法を開発し、現在まで 250 例以上の臨床例があるが注入によりほぼ全例で音声の改善を認めている。また Wisconsin 大学耳鼻咽喉科との共同研究で脱神経や加齢による喉頭筋の変化について生理・組織化学的研究を行った。臨床面においては気管内挿管や外科手術後の声帯麻痺に対する筋電図による麻痺回復の予後判定についての研究を行っている。

また Professional Singer の声帯管理を行っている。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の観察と音響分析を併用することにより音声医学の観点からアドバイスをしている。

嚥下障害の診療は高齢化社会の到来などによりその必要性が高まっている。ビデオ嚥下造影やファイバースコープによる嚥下機能の評価を行い、その所見に基づいて嚥下訓練の具体的方法や経口的食事摂取の可否などとコンサルトし患者の訓練にあたっている。

V. 睡眠時無呼吸症候群: Sleep Apnea

我が国の睡眠呼吸障害が多くの特異な要因が関わる多因子疾患との仮説をたて 2002 年 1-12 月の期間、成人 sleep apnea 初診患者 248 名を対象に終夜ポリグラフ検査、鼻腔通気度検査、鼻咽喉頭所見、セファロ

グラムを用いて終夜ポリグラフから算出した重症度を目的に、患者背景(性別, 年齢, 肥満度), 鼻腔抵抗, 上気道疾患, 顎顔面形態を説明変数に多変量解析を行った。その結果, 肥満度, 口蓋扁桃肥大度, 舌骨の位置, 年齢が統計学的に有意な要因であると結論した。

「点検・評価」

耳科領域(中耳疾患, 平衡障害, 聴覚障害)に関しては, 中耳手術の新たな手技の開発や成績の評価を行った。同時に真珠腫の病態や癒着性中耳炎の成因ならびに治療において, 中耳粘膜機能や耳管機能などの基礎的および臨床的な研究が計画どおりに行われた。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。基礎面では中耳粘膜再生の研究, 表皮細胞の三次元培養法の確立などを行い新しいステップを踏み出した。臨床的には人工内耳をスタートさせ順調に行われている。中耳の手術研修会を開催し, 全国の医師 24 名の参加のもと当教室の手技を教育している。

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, また留学希望も多い現状である。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。当教室で開発された ESS の普及のため, 全国から医師 32 名の参加のもと内視鏡下鼻内手術研修会を開催した。

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。また外来での治療が可能な内服薬の治験にも取り組んでいる。

睡眠時無呼吸においては精神神経科, 呼吸器外科, 歯科などと総合的な診断と治療を行うべく体制作りと基礎データの解析を行っている。

また文部省科研費も基盤研究, 若手研究と計 6 題が交付を受けた。

研究業績

I. 原著論文

1) Xia J¹⁾, Tanaka Y, Koido S¹⁾, Liu C¹⁾, Mukherjee P²⁾, Gendler SJ²⁾ (²Mayo Clinic), Gong J¹⁾ (¹Dana-Faver Cancer Institute, Harvard Medical School).

Prevention of spontaneous breast carcinoma by prophylactic vaccination with dendritic/tumor fusion cells. *J Immunol* 2003; 170(4): 1980-6.

2) Gong J¹⁾, Koido S¹⁾, Chen D¹⁾, Tanaka Y, Huang L¹⁾, Avigan D¹⁾, Anderson K¹⁾, Ohno T, Kufe D¹⁾ (¹Dana-Faber Cancer Institute, Harvard Medical School). Immunization against murine multiple myeloma with fusions of dendritic and plasmacytoma cells is potentiated by interleukin 12. *Blood* 2002; 99(7): 2521-7.

3) Nakajima T¹⁾, Inagaki N²⁾, Tanaka H²⁾, Tanaka A³⁾, Yoshikawa M, Tamari M⁴⁾, Hasegawa K⁴⁾ (⁴RIKEN SNPRResearch Center), Matsumoto K¹⁾, Tachimoto H⁵⁾, Ebisawa M⁵⁾ (⁵National Sagami Hospital), Tsujimoto G¹⁾, Matsuda H³⁾ (³Tokyo Univ of Agriculture and Technology), Nagai H²⁾ (²Gifu Pharmaceutical Univ), Saito H¹⁾ (¹National Research Institute for Child Health and Development). Marked increase in CC chemokine gene expression in both human and mouse mast cell transcriptomes following Fcepsilon receptor I cross-linking: an interspecies comparison. *Blood* 2002; 100(12): 3861-8.

4) Kojima H, Miyazaki H, Yoshida R, Yoshida S, Ojiri H, Moriyama H. Aberrant carotid artery in the middle ear: multislice CT imaging aids in diagnosis. *Am J Otolaryngol* 2003; 24(2): 92-6.

5) Soeda K, Dizio P¹⁾, Lackner JR¹⁾ (¹Brandeis Univ). Balance in a rotating artificial gravity environment. *Exp Brain Res* 2003; 148(2): 266-71.

6) Yoshikawa M, Matsumoto K¹⁾, Iida M, Akasawa A¹⁾, Moriyama H, Saito H¹⁾ (¹Department of Allergy and Immunology, National Center for Child Health and Development Research Institute). Effect of Extracellular matrix proteins on platelet-activating factor-induced eosinophil chemotaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128 (suppl 1): 3-11.

7) Hamada Y, Utahashi H, Aoki K. Physiological gas exchange in the middle ear cavity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 64: 41-9.

8) Toyoda K, Kawakami G, Kanehira C, Tozaki M, Fukuda Y, Fukuda K, Tada S, Kato T. Enhanced Four-Detector Row Computed Tomography Imaging of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26(6): 912-21.

9) Hasegawa N (Toita Woman's Univ), Watanebe

- M, Inoue H, Kobayashi T, Kojima H, Manome Y. Mutant ICR mouse, kuru2, manifests hearing impairment and abnormal behavior. *In Vivo* 2002; 16: 349-60.
- 10) Moro Y, Kojima H, Yashiro T, Moriyama H. A case of internal carotid artery aneurysm diagnosed on basis of massive nosebleed. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30(1): 97-102.
- 11) 森山 寛. 副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術一術前後のケアマネジメントと術後経過一 耳鼻展望 2002; 45(2): 60-70.
- 12) 伊藤裕之, 金子浩治, 富田昌夫, 北村 啓(神奈川県リハビリテーション病院), 加藤孝邦, 鈴木康司(河北総合病院). 急性期頸髄損傷例における嚥下障害の発症機序と機能訓練. *耳鼻・頭頸外科* 2003; 75: 58-62.
- 12) 真崎正美. 急性喉頭蓋炎. *総合臨* 2002; 51: 631-2.
- 13) 石井正則, 添田一弘, 吉田 茂, 中村将裕, 丹羽洋二, 山崎ももこ, 森山 寛. メニエール病に対する抗不安薬による治療. *耳鼻展望* 2002; 45: 367-72.
- 14) 波多野篤, 大橋正嗣, 宇田川寛子, 近澤仁志, 重田泰史, 中村将裕, 梅澤祐二. 内視鏡下治療を行った特発性声門下狭窄の1症例. *耳鼻展望* 2003; 46: 31-8.
- 15) 春名眞一. 副鼻腔炎の術後治療としてのエアロゾル療法. *耳鼻展望* 2002; 45(補1): 36-40.
- 16) 春名眞一, 森山 寛. 好酸球性副鼻腔炎の臨床的特徴一術後経過について一. *耳鼻展望* 2002; 45(3): 238-9.
- 17) 春名眞一. 好酸球浸潤を伴う副鼻腔炎の取り扱い一難治性副鼻腔炎の治療一. *耳鼻・頭頸外科* 2002; 74(9): 597-601.
- 18) 小島博己. 乳突腔充填術をめぐって一乳突腔充填術の技手上的留意点について一. *Otol Jpn* 2003; 13: 38-42.
- 19) 鴻 信義, 和田弘太, 春名眞一, 森山 寛. 鼻副鼻腔領域の腫瘍性病変に対するナビゲーションサージャリー. *耳鼻展望* 2002; 45: 416-8.
- 20) 鴻 信義. マイクロデブリッダーを用いた鼻副鼻腔手術. *日鼻科会誌* 2003; 42: 51-2.
- 21) 志和成紀. 中耳手術の聴力改善成績の判定基準をめぐって一鼓膜癒着症および耳小骨奇形一. *Otol Jpn* 2003; 13(1): 16-20.
- 22) 千葉伸太郎, 八木朝子(太田総合病院), 森脇宏人, 内田 亮, 徳永雅一, 太田正治(太田総合病院), 森山寛, 千葉幸子. 小児睡眠呼吸障害の診断における食道内圧測定の有用性. *小児耳鼻* 2002; 23: 31-4.
- 23) 千葉伸太郎, 太田正治(太田総合病院), 森脇宏人, 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n-CPAP療法と鼻手術の治療効果. *耳鼻展望* 2002; 45: 24-8.
- 24) 内田 亮, 千葉伸太郎, 徳永雅一, 森脇宏人, 森山寛. 舌扁桃肥大による睡眠呼吸障害に対する手術的治療一舌扁桃切除術の施行経験一. *耳鼻展望* 2002; 45: 473-8.
- 25) 宮崎日出海, 尾尻博也, 小島博己, 森山 寛. Multiple CTによる鼓室形成術(III-c)の術後評価. *耳鼻展望* 2002; 45(2): 132-8.
- 26) 松脇由典, 柳 清, 中島庸也, 森山 寛. Allergic Fungal Sinusitisの検討. *日耳鼻* 2002; 105: 1157-65.
- 27) 松脇由典, 浅香大也, 久納 浄, 中島庸也, 新谷益朗, 石川達也(東歯大). ヒト聴覚誘発MEGおよび嗅覚誘発MEGの検討. 平成13年度東京歯科大学口腔科学研究所ワークショップ抄録集 2003; 26-7.
- 28) 櫻井結華, 加藤孝邦, 波多野篤, 野原 修, 森山 寛. 胸鎖乳突筋弁にて閉鎖し得た気管食道瘻の2症例. *耳鼻展望* 2002; 45: 192-6.
- 29) 力武正浩, 三戸部慈実, 宇井直也, 歌橋弘哉, 石井正則. 内視鏡下に摘出しえた上顎洞血腫腫の一例. *耳鼻展望* 2003; 46: 221-6.

II. 総 説

- 1) 森山 寛. 鼻副鼻腔内視鏡治療の基本. *ENTONI* 2003; 22: 1-5.
- 2) 青木和博. 鼓膜切開・中耳換気チューブ留置術. *耳鼻・頭頸外科* 2002; 74(5)増刊号: 15-9.
- 3) 伊藤裕之, 橋本 剛(鈴鹿市). 嚥下障害患者の心理. *ENTONI* 2002; 12: 51-6.
- 4) 今井 透. 増え続ける花粉症への対応5. インターネットによる花粉情報の提供. *内科* 2003; 91: 224-8.
- 5) 今井 透. 子どもも花粉症になるのか? *JOHNS* 2002; 18: 477-9.
- 6) 石井正則. 短時間・頻回のめまい・ふらつき一神経血管圧迫症候群について一. *JOHNS* 2002; 18: 1265-7.
- 7) 春名眞一. 内視鏡的鼻・副鼻腔手術, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科における手術の危険度. *耳鼻・頭頸外科* 2002; 74(5)増刊号: 95-9.
- 8) 柳 清. 喘息を合併する慢性副鼻腔炎と鼻副鼻腔手術. *JOHNS* 2002; 18: 1574-8.
- 9) 齊藤孝夫, 加藤孝邦. 原疾患別にみた頸部郭清術の適応・術式・成績一口腔癌一. *JOHNS* 2002; 18(10): 1747-50.
- 10) 松脇由典, 浅香大也. アレルギー性副鼻腔真菌症(allergic fungal rhinosinusitis)の病態. *アレルギー科* 2003; 15(2): 175-9.

III. 学会発表

- 1) Moriyama H. ESS under local anesthesia. Busan Rhinology Symposium. Busan, May.

- 2) Moriyama H. (Course: The Management of Difficult to Treat Sinus Disease) Management of orbital complications mucosal recovery. 107 AAO-HNSF. San Diego, Sept.
- 3) Moriyama H. (Lecture) (1) Mucosal Healing after Sinus Surgery (2) Rationale for Macrolide use In Rhinosinusitis. 2003 PENN International Rhinology Course. Philadelphia, Mar.
- 4) 森山 寛. (プレナリーセッション) リスクマネージメントと専門医生涯教育. 第16回日耳鼻専門医講習会. 東京, 11月. [第16回日耳鼻専門医講習会テキスト2002; 45-50]
- 5) 青木和博. (シンポジウム: 耳鼻咽喉科領域の内視鏡手術一適応拡大) 中耳. 第64回耳鼻咽喉科臨床学会. 大阪, 6月. [耳鼻臨床2002; 95(11)補108: 113]
- 6) 青木和博. (ビデオセミナー: 側頭骨外科) 中耳, 乳突腔の解剖と手術. 第13回日本頭頸部外科学会. 仙台, 1月.
- 7) 加藤孝邦, 斉藤孝夫, 波多野篤, 山崎光男, 佐藤英明, 清野洋一, 森山 寛, 関根 広, 青木 学, 小林雅夫, 兼平千裕. (ミニシンポジウム: 咽頭・食道重複癌) 当科における中・下咽頭と食道重複癌症例の検討. 第26回日本頭頸部腫瘍学会. 千葉, 6月. [頭頸腫瘍2002; 28(2): 364]
- 8) Ito H. (Symposium) Surgical treatment of oropharyngeal dysphagia. 17th World Congress of Otolaryngology. Cairo, Oct.
- 9) Ishii M, Yoshida S, Nakamura M, Yaguchi Y, Moriyama H, Sekiguchi, C. Change in vestibular evoked myogenic potential in response to linear acceleration loading. Aerospace medical association, annual scientific meeting. Canada, May.
- 10) Haruna S, Nakanishi M, Otori N, Moriyama H. Outcomes of Frontal Mucocele Endoscopic Manipulation. ISIAN. Ulm, June.
- 11) 春名眞一. (サテライトシンポジウム) 好酸球性副鼻腔炎の取り扱い. 第41回日本鼻科学会総会. 広島, 9月. [日鼻科誌2002; 41(3): 204]
- 12) Yanagi K, Moriyama H. Fenestration (minimally invasive) method to maxillary lesions—massive polyps, papilloma, retention cyst, blow-out fracture, foreign body, biopsy etc—. 21st ISIAN. Ulm, June.
- 13) Yanagi K. Advanced procedure of the endoscopic sinus surgery. Korea university symposium. Seoul, Nov.
- 14) 小島博己. (パネルディスカッション) 乳突腔充填をめぐって. 第12回日本耳科学会. 東京, 10月. [Otol Jpn 2002; 12(4): 552]
- 15) Otori N. Endoscopic repair for orbital blow-out fractures. 11th International course on advanced endoscopic surgery of the nose and paranasal sinuses. Seoul, Apr.
- 16) Otori N, Haruna S, Moriyama H. Endoscopic endonasal or transmaxillary repair of orbital blow-out fractures. 19th ERS & 21st ISIAN. Ulm, June.
- 17) 鴻 信義. (鼻科学臨床問題懇話会) マイクロデブリッターを用いた鼻副鼻腔手術. 第41回日本鼻科学会. 広島, 9月. [日鼻科会誌2002; 41(3): 199]
- 18) 鴻 信義. (パネルディスカッション) 耳鼻咽喉科におけるナビゲーションサージャリーのあり方-鼻科領域-. 第4回耳鼻咽喉科ナビゲーション研究会. 金沢, 11月.
- 19) 鴻 信義. (ランチョンセミナー) 鼻副鼻腔の内視鏡手術—新しい支援機器と難治例への対応—. 第13回頭頸部外科学会. 仙台, 1月.
- 20) 志和成紀. (パネルディスカッション) 中耳手術の術後成績判定基準をめぐって—鼓膜癒着症および耳小骨奇形—. 第12回日本耳科学会. 東京, 10月. [Otol Jpn 2002; 12(4): 547]
- 21) 千葉伸太郎, 八木朝子(太田総合病院), 森脇宏人, 内田 亮, 徳永雅一, 森山 寛, 太田正治(太田総合病院). (ワークショップ「小児の睡眠呼吸障害」) 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者におけるCPAPタイトレーション法と睡眠構築の検討. 第64回耳鼻咽喉科臨床学会. 大阪, 6月.
- 22) Ota F, Connor N¹⁾, Konopacki R¹⁾, Lee K¹⁾ (¹University of Wisconsin Medical School), Suzuki T²⁾ (²Kitazato Univ). Alterations in Tongue Strength in Old Rats. AAO-HNS 2002 Annual Meeting. San Diego, Sept.
- 23) 松脇由典. (ランチョンセミナー) 好酸球性副鼻腔炎-Allergic Fungal Sinusitis (AFS) について-. 第64回耳鼻咽喉科臨床学会. 大阪, 6月. [耳鼻臨床2002; 95(11)補108: 127-8]

IV. 著 書

- 1) 森山 寛. 中耳手術の聴力改善の評価法と術式名称の変遷. 加我君孝 編. 耳鼻咽喉科診療プラクティス11: 中耳疾患治療の最前線—保存的治療 vs 手術的治療—. 東京: 文光堂; 2003. p. 8-11.
- 2) 青木和博. 慢性中耳炎—小児・成人・高齢者の比較—. 加我君孝 編. 耳鼻咽喉科診療プラクティス11: 中耳疾患治療の最前線—保存的治療 vs 手術的治療—. 東京: 文光堂; 2003. p. 40-3.
- 3) 春名眞一. 小児慢性副鼻腔炎に対する手術. 洲崎春海, 間島雄一 編. 内視鏡下鼻副鼻腔手術の実際と応用.

東京：金原出版；2002. p. 43-8.

- 4) 小島博己, 森山 寛. 真珠腫：先天性, 後天性. 川城信子 編. 耳鼻咽喉科診療プラクティス 9: 小児の耳鼻咽喉科診療. 東京：文光堂；2002. p. 100-3.
- 5) 鴻 信義. 眼窩吹き抜け骨折. 高橋 姿 担当編集. ENT NowNo. 5: 耳鼻咽喉科の救急疾患. 東京：メジカルビュー；2003. p. 89-97.

V. その他

- 1) 森山寛編集企画. ENTONI 22: 鼻副鼻腔炎内視鏡治療のコツと落とし穴. 東京：全日本病院出版会；2003.
- 2) 今井 透. 花粉症の時期を快適に過ごすには一花粉症がわかる！ 今年の傾向と対策一. 花粉情報協会/アトピック子地球の子ネットワーク共催講演会. 東京，2月.
- 3) 石井正則. 乗り物酔いを防ぐには. 日本経済新聞(夕刊) 2002年8月6日.
- 4) 石井正則. メニエール病. BS-i 健康 DNA 2002年11月10日放送.
- 5) 春名眞一. 鼻科領域のナビゲーションサージャリー. JMS 2002；5: 14-35.

麻 醉 科 学 講 座

教授：天木 嘉清	筋弛緩薬・伝達麻酔
教授：谷藤 泰正	MAC・ 肝・腎障害
助教授：根津 武彦	集中治療・心臓麻酔
助教授：佐竹 司	呼吸循環管理
講師：近江 禎子	局所麻酔
講師：羽尻 裕美	ペインクリニック
講師：正木 英二	麻酔機序
講師：瀧浪 将典	術中代謝
講師：尾崎 雅美	呼吸中枢

研 究 概 要

I. 帝王切開術における硬膜外併用 2.0% 等比重カルボカイン脊椎麻酔

帝王切開術(C/S)に対する硬膜外併用脊椎麻酔法(CSEA)に使用する脊椎麻酔(SA)薬は、ブピバカイン(Bup)が最も多く使用されている。しかし、術後に持続する運動神経ブロックが問題である。Bupより作用時間の短いメピバカイン(Mep)はリドカインより神経毒性が少なく、さらに近年、防腐剤無添加の製剤が販売されたのでSAに使用した。C/S予定手術患者15例を対象に硬膜外併用2.0%等比重Mep脊椎麻酔を施行した。0.5%等比重Bup 2.0ml使用のCSEAによるC/S症例(Bup群)を逆行性に49例抽出し2群を比較検討したが、Bup群に比べ執刀直前の麻酔高(Th 5.9 ± 4.4 と Th 6.2 ± 1.9)に有意差はなく十分な麻酔が得られ麻酔の回復も約3時間と短く有用であると考えた。

II. 高齢者に対する0.5%ブピバカイン脊椎麻酔

0.5%ブピバカイン脊椎麻酔を施行した70歳以上の高齢者を無作為に抽出し、患者の合併症と、脊椎麻酔の広がりについて検討した。その結果、患者の年齢は平均 77.8 ± 6.6 歳であり合併症は99% (高血圧症61%, 糖尿病23%, 痴呆症8%)にみられた。使用されたブピバカインは等比重67%, 高比重33%であり、それぞれの使用量の平均は 3.04 ± 0.9 ml と 2.16 ± 4.3 ml, 広がり平均は Th 8.7 ± 2.9 と Th 8.3 ± 3.1 であった。エフェドリンを必要とした低血圧は26%にみられたが、術後合併症はみられなかった。以上の事より合併症を有する高齢者にも0.5%ブピバカイン脊椎麻酔は安全に使用する事ができ有用である事が分かった。

III. 経皮的炭酸ガス分圧測定の有用性の検討—終末呼気炭酸ガス分圧測定と比べて

前年の結果から、経皮的炭酸ガス分圧(PtcCO₂)測定は、基礎的研究において有用であることが分かった。それをふまえて、今年度は2種類のPtcCO₂測定器(R-tcPCO₂; TCM3, Radiometer Trading Co., Ltd., Copenhagen, Denmark, K-tcPCO₂; Cutaneous PO₂/PCO₂ monitor 9100, Kohken medical Co., Ltd., Tokyo, Japan)と、麻酔時の呼吸管理に一般的に用いられている終末呼気炭酸ガス分圧(PetCO₂)測定とを比較して一般臨床の場での有用性、特に正確さについて検討した。全身麻酔下の患者15人を対象とした。上腕屈側にR-tcPCO₂, K-tcPCO₂の電極を貼り、5分後、10分後、15分後、30分後の動脈血炭酸ガス分圧(PaCO₂), Pet CO₂, R-tcPCO₂, K-tcPCO₂を測定した。PaCO₂, Pet CO₂, R-tcPCO₂, K-tcPCO₂全てにおいて時間による有意な変化はなく、測定後5分から安定した値を示した。PaCO₂に対し、R-tcPCO₂は $Y = -7.0 + 1.2X$ ($p < 0.0001$, $R^2 = 0.77$), K-tcPCO₂は $Y = 3.8 + 0.94X$ ($p < 0.0001$, $R^2 = 0.75$), etPCO₂は $Y = -2.6 + 0.95X$ ($p < 0.0001$, $R^2 = 0.53$)と強い相関関係が認められた。PaCO₂とR-tcPCO₂, K-tcPCO₂, etPCO₂との差はのそれぞれとの間で 0.19 ± 2.4 mmHg, 1.7 ± 2.0 mmHg, -4.4 ± 3.2 mmHg (mean \pm SD)であった。R-tcPCO₂, K-tcPCO₂はetPCO₂よりもPaCO₂に対して強い相関が認められた。

IV. 局所麻酔薬の心毒性に関する研究

局所麻酔薬であるプロピバカインは、その作用時間の長さから、術後鎮痛にもっとも広く用いられている薬剤である。しかしながら一方で、誤って血管内注入した際の心停止症例が報告されているように、他の局所麻酔薬と比べ心毒性が高いとされている。最近、プロピバカインと同効で心毒性が低いとされるロピバカインが発売された。ロピバカインの心毒性が低い機序は、クリアランスが良いことや心筋Ca²⁺チャンネルの抑制の程度が弱いことなどが報告されているが、詳細についてはまだ不明な点が多い。そこで今回我々はフェレット右室乳頭筋を用い、エクオリン法にて細胞内Ca²⁺濃度変化(Ca²⁺ transient: 以下CaT)と発生張力を同時に記録し、プロピバカインとロピバカインの持つ心抑制作用の比較検討を行った。両薬剤は心筋のカルシウム応答性に対して異なる作用を有しており、心抑制作用の差の要因になっていることが示唆された。

更に、両薬剤の心筋収縮蛋白系への作用を直接観

察するために、筋小胞体を除去したラット右室肉柱スキンド標本の発生張力ならびにカルシウム感受性を測定し、比較検討を行っている。

V. ベクロニウムの投与経路による薬力学と薬物動態学の相違

非脱分極性筋弛緩薬であるベクロニウムの投与経路による薬力学と薬物動態学の相違を比較検討している。

方法としては、240-300gの雄性ラット(SD種)を用い、ペントバルビタール、ウレタン、アトロピンの腹腔内投与で麻酔後、気管内挿管し、ベクロニウムを静脈内群、筋肉内群、気管内群に分けて投与する。坐骨神経に最大上刺激を与え、それに対するmechanical twitch response (MTR)を前脛骨筋でとらえ、strain gaugeで増幅記録する。測定中は血圧、心拍数も記録する。血液ガスも適宜測定する。投与後の最大ブロック、作用発現時間、作用持続時間、回復時間を比較検討する。また血漿中濃度も測定し考察する。

現在まで得られている結果によれば、薬力学データ、薬物動態学データともに気管内群は静脈内群と筋肉内群の中間に位置する。これは、静脈ラインが確保できていない症例において非脱分極性筋弛緩薬の新しい投与経路となり得る可能性を示している。

VI. 星状神経節ブロックの鎮静度に及ぼす影響について

星状神経節ブロック(SGB)は頸部や上胸部など星状神経節が直接支配されている領域に生じた様々な疾患以外にも、種々の疾患に効果があることが報告されている。中枢神経系に対する作用についても多方面から検討されているが、我々はSGB施行後に眠気を訴える患者が多いことに着目し、BISモニタを用いて鎮静度の評価を行う研究を昨年より開始した。BISモニタとは脳波形で測定した脳波を基にしてバイスペクトラル解析という計算技術により鎮静の程度とよく相関するBispectral Indexの値を算出するものである。BIS値の高い程意識は清明であり、低い程鎮静度が高いことを表す。SGBの前後でその値を比較検討し、SGB後にBIS値が低下するという結果を得た。このことによりSGBには鎮静効果がある可能性が示唆された。

「点検・評価」

帝王切開術の局麻薬の選択に対する研究。帝王切開麻酔時には麻酔域の広がり運動ニューロンのプ

ロックが臨床的には問題となる。この研究によれば、メピバカインは麻酔域が広く調節性が優れていることが実証された。

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、筋弛緩薬の作用発現時間は临床上重要なテーマである。投与経路を変化させ、作用発現時間を静脈、筋肉、肺内投与経路で比較検討した。この研究によると、筋肉注射より作用発現時間は短くなり、救急の現場、小児麻酔などに新しい光を与えるものと思われる。気管内に投薬する方法は麻酔科領域では臨床的価値が高い研究である。特にこの手法を用いて新しい筋弛緩薬ロクロニウムでも実験を行った。

ペインクリニックでは星状神経ブロックが頻用されている。臨床的によくみられる現象で除痛以外に催眠、鎮静がある。これを客観的に証明するために、BIS モニターを用いて明らかにした。この方法は脳波のバイスペクトラム解析であり、この値より鎮静度が測定できる。これによると星状神経ブロックで鎮静度が客観的に証明された。

経皮的炭酸ガス分圧 (PtcCO₂) 測定法は PetCO₂ 測定法に比べて正確に炭酸ガス分圧を反映することが明らかになったが、問題もある。その一つは、安静時から低炭酸ガス負荷時の分時換気換気量増加の鈍化が PetCO₂ 測定を用いた測定にのみ見られ、PtcCO₂ を用いた場合には見られないことである。この鈍化の原因が明らかになった。これは今後の臨床での応用の際に大切な情報である。

局所麻酔薬であるプビバカインは、誤って血管内注入した際の心停止症例が報告されているように、他の局所麻酔薬と比べ心毒性が高いとされている。これら心毒性の機序としては、全く検討されていない。この研究は麻酔科、外科領域で頻用されている局所麻酔薬の毒性機序を明らかにした研究で意義深い内容である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Mio Y, Fukuda N, Kusakari Y, Tanifuji Y, Kurihara S. Bupivacaine attenuates contractility by decreasing sensitivity of myofilaments to Ca²⁺ in rat ventricular muscle. *Anesthesiology* 2002; 97 (5) : 1168-77.
- 2) Fujiwara C, Shoji K, Otake T, Kagaya S, Takinami M, Kagawa S. Hypercapnic ventilatory responses measured by transcutaneous PCO₂ are more linear than those measured by end-tidal

PCO₂. *Jikeikai Med J* 2002; 49(3) : 127-32.

II. 総説

- 1) 羽尻裕美. 帯状疱疹の痛み. *からだの科学* 2002; 226 : 26-9.

III. 学会発表

- 1) 近藤一郎, 生田目英樹, 根津武彦. 腹臥位手術患者における体位変換時のプロポフォルボラス投与. 第 49 回日本麻酔学会総会. 福岡, 4 月. [*J Anesth* 2002; 16 (Suppl) : 342]
- 2) 藤原千江子, 安藤和美, 大谷法理, 谷藤泰正. 継代癌細胞における局所麻酔薬の毒性反応. 第 49 回日本麻酔学会総会. 福岡, 4 月. [*J Anesth* 2002; 16 (Suppl) : 221]
- 3) 齋藤洋一, 庄司和広, 正木英二. 硬膜外ネオスチグミンの術後鎮痛, ストレス反応の抑制. 第 49 回日本麻酔学会総会. 福岡, 4 月. [*J Anesth* 2002; 16 (Suppl) : 243]
- 4) 青木彩子, 赤井良太, 庄司和広, 瀧浪将典, 谷藤泰正. 冠動脈空気塞栓を起こした左肺上葉切除予定症例. 第 49 回日本麻酔学会総会. 福岡, 4 月. [*J Anesth* 2002; 16 (Suppl) : 419]
- 5) 大竹知子, 大谷法理, 安藤和美, 齋藤洋一, 鳥海和弘, 羽尻裕美. 全身痛を呈したクッシング症候群の 1 症例. 日本ペインクリニック学会第 36 回大会. 宮崎, 7 月.
- 6) 近江禎子, 柴崎敬乃, 横山和子 (日本医大). 帝王切開術に於ける硬膜外併用 2.0% 等比重カルボカイン脊髄麻酔. 第 26 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 7) Ootake T, Hajiri H, Takinami M, Tanifuji Y, Amaki Y. BIS monitoring demonstrates sedation during stellate ganglion block. 10th World Congress on Pain. San Diego, Aug.
- 8) 中川清隆, 古幡 博, 谷藤泰正, 天木嘉清. 経頭蓋超音波ドブラの安全性検討-長時間モニタリングによる頭蓋内温度上昇効果に関する実験的検討-. 第 7 回日本心臓血管麻酔学会学術大会総会. 神戸, 9 月.
- 9) 安井 豊, 木田康太郎, 齋藤洋一, 庄司和弘, 正木英二, 谷藤泰正. 不十分な術前評価のため術後心筋梗塞を合併してしまった 2 症例. 第 7 回日本心臓血管麻酔学会学術大会・総会. 神戸, 9 月.
- 10) Ozaki M, Nagao T, Akai R, Amaki Y. Prolonged respiratory depression of a child with sleep apnea syndrome caused by buprenorphine after adenoidectomy and tonsillectomy. 7th America-Japan Anesthesia Congress. Kofu, Oct.
- 11) 齋藤洋一, 正木英二, 谷藤泰正. 虚血性心疾患患者の術前評価について. 第 119 回成医会総会. 東京, 10

- 月。
- 12) 近江禎子, 須永 宏. 座位で内視鏡による経鼻挿管を試行した呼吸困難を伴う喉頭腫瘍の3症例. 日本臨床マス学会第22回大会. 甲府, 11月.
 - 13) Sunaga H, Komatsu R, Yoshikawa T, Kaneko M, Amaki Y. A trial of intratracheal administration of muscle relaxant. ASA 2002 Annual Meeting. Orlando, Oct.
 - 14) Saito H, Shoji K, Mio Y, Masaki E, Tanifuji Y. Effects of continuous infusion of epidural neostigmine on stress responses and postoperative pain status. ASA 2002 Annual Meeting. Orlando, Oct.
 - 15) Nakagawa K, Hajiri H, Amaki Y, Tanifuji Y, Furuhashi H. Non-puncture neural blockade by ultrasound: In vivo study of causal plexus blockade in mine. ASA 2002 Annual Meeting. Orlando, Oct.
 - 16) 近江禎子, 須永 宏, 富谷義徳, 吉田拓人. 内視鏡による経鼻挿管を試行した呼吸困難を伴う喉頭腫瘍の3症例. 第27回成医学会柏支部例会. 柏, 12月.
 - 17) 尾崎雅美, 木戸雅人, 赤井良太. 日帰り経尿道的手術の麻酔管理. 第89回成医学会青戸支部例会. 東京, 12月.
 - 18) 齋藤敬太, 岩井健一, 岡本靖久, 庄司和広, 正木英二, 谷藤泰正. ラリングルマスク (LMA) にて高度低肺機能患者の全身麻酔管理を行った一例. 第15回日本老年麻酔学会. 盛岡, 1月.
 - 3) 藤原千江子, 佐藤友紀, 庄司和広, 小野沢裕史, 瀧浪将典, 上出正之, 谷藤泰正. Fogarty catheter Rを用いた乳幼児片肺麻酔2症例. 麻酔 2002; 51: 875-9.
 - 4) 佐竹 司. 集中治療室における鎮痛鎮静法の問題点. 慈恵医大誌 2002; 117(4): 253-60.
 - 5) 安藤和美, 藤原千江子, 谷藤泰正, 落合和徳. 術中極度の代謝性アルカローシス, 低カリウム血症を示した症例. 日本麻酔・薬理学会誌 2003; 15(1): 80-2.

IV. 著 書

- 1) 天木嘉清. 筋弛緩薬: 基礎からみた臨床への応用. 東京: 真興交易; 2003.
- 2) 天木嘉清. 神経筋接合部はここまでわかってきた. 高崎眞弓. 麻酔科診療プラクティス第5巻: 麻酔科医に必要な局所解剖. 東京: 文光堂; 2002. p. 157-9.
- 3) 天木嘉清. 筋弛緩薬. 吉村 望. 標準麻酔科学. 第4版. 東京: 医学書院; 2002. p. 71-8.
- 4) 天木嘉清. 筋弛緩薬. 花岡一雄, 真下 節, 福田和彦. 臨床麻酔学全書: 上巻. 東京: 真興交易; 2002. p. 359-77.
- 5) 三尾 寧, 谷藤泰正. 顎・顔面外傷の麻酔. 花岡一雄, 真下 節, 福田和彦. 臨床麻酔学全書: 下巻. 東京: 真興交易; 2002. p. 477-83.

V. その他

- 1) 須永 宏, 三尾 寧, 小野沢裕史, 佐竹 司. Bland White Garland 症候群合併患者の緊急手術の麻酔経験. 臨麻 2002; 26(7): 1082-4.
- 2) 谷藤泰正. 手術室内の麻薬および向精神薬の管理. 日臨麻会誌 2002; 22(9): 320-4.

リハビリテーション医学講座

教授：宮野 佐年	リハビリテーション医学一般・循環器疾患・中枢神経疾患
助教授：猪飼 哲夫	リハビリテーション医学一般・中枢神経疾患・骨・関節疾患
講師：安保 雅博	リハビリテーション医学一般・中枢神経疾患・高次脳機能・運動生理

研究概要

I. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

脳損傷を photothrombosis 手法を用い右感覚運動野に生じさせ、急性期から経時的に、MRI (T2 強調像, 拡散強調像, 灌流画像) を用いて評価した。約 6 時間で浮腫や損傷部のダメージがピークとなった。損傷部位は、画像的に浮腫と壊死に分けることができ、拡散係数は術後 6 時間後から上昇し偽正常化を経て 24 時間後には有意に上昇した。損傷部位における相対的脳血流量の経時変化は認められなかった。T2 強調像, 拡散強調像, 灌流画像を組み合わせた方法は、急性期の脳損傷の評価に有効であり、このモデルラットは非常に高い生存率を示し損傷部位も早期に安定した。

II. ハンドセラピーに関する研究

ハンドセラピーはリハビリテーションにおいて重要な領域の 1 つであるが、多くの課題も存在する。そこで慈恵医大第 3 病院におけるハンドセラピーの現状について調査し、今後の課題について検討した。

2001 年 1 月から 2002 年 8 月までの間に当院リハ科に依頼があった手の外科領域の症例で、作業療法を施行した 214 名について後方視的に調査した。対象症例はこの期間で作業療法を施行した全患者の 32% を占めていた。平均年齢は 43 歳、男女比はほぼ 1:1 であった。受傷からリハ開始までの平均期間は 43 日、手術からリハ開始まで 34 日、リハ施行期間は 95 日であった。手術症例は保存的症例に比べ年齢は若く、リハ期間は保存的症例の約 2 倍であった。手術からリハ開始までの期間は前腕骨近位端骨折及び腱断裂症例が短かった。リハ施行期間は切断症例で有意に長かった。

ハンドセラピーは対象患者が多いにも関わらず、関心も低く取り組みも不十分である。ハンドセラピー

の最大の目的は拘縮を予防・改善することであり、当院における受傷や術後からリハ開始までの期間は長い。主治医、リハ医、作業療法士は密接に連絡を取り合い、評価や今後の治療方針を検討する必要がある。また、ハンドセラピーのリハ効果についての研究も今後の課題の 1 つと考える。

III. 脳出血患者の自立度早期予測に関する研究

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”の有用性について検討を加えた。この基準によると、脳出血より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が、さらに脳出血を部位別に見た場合の特徴について検討し、被殻出血ではリハ開始時に自立度予測できる割合は約 6 割と少ないものの、基準適応できた患者の的中率はほぼ 10 割で、視床出血のそれぞれ約 7 割、約 8 割と比べ、特異度が高いことを示した。リハ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あり、その際に二木による“脳卒中リハビリテーション患者の早期自立度予測基準”を用いることの有用性を示した。すべての脳卒中に対して、発症 1 カ月以内にリハ訓練開始できれば、そのさらに 1 カ月後には約 9 割の症例の最終歩行歩行自立度が予測可能で、この基準に基づいてリハ訓練が進められることが勧められる。また、ベッド上自立した症例に対し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あり、今後検討していきたい。

IV. 脳外傷患者の高次脳機能障害に関する研究

認知障害に対するリハビリテーションについて、① 費用対効果の研究を行った。脳外傷者 48 名のリハの効果を入院時および退院時の FIM および退院時の帰結から評価し、その費用を全入院期間における保険請求点数から算出した。初回入院患者のうち、入院時に既に歩行が自立していた群 22 例および車椅子での移動が自立していた群 8 例および車椅子での移動が自立していなかった群 18 例の入院時および退院時の FIM 得点は、各々運動項目で $83.8 \pm 9.7 \rightarrow 89.7 \pm 4.1$, $54.8 \pm 17.0 \rightarrow 71.2 \pm 17.4$, $24.5 \pm 18.4 \rightarrow 39.0 \pm 25.0$ と改善した。一方、全入院費用は各々 121.1 ± 53.5 万円, 236.7 ± 66.6 万円, 397.9 ± 430.6 万円であった。退院後は、1 例を除き全例 (1 例は更生施設入所) が、自宅での生活が達成され、受傷前の職場または学校に復帰した例は、各々、6 例、2 例、0 例であった。② 高次脳機能障害者に対するリハビリテーションの効果的なシステムについての研究

を行った。包括的リハビリテーションの効果についての文献的考察を行った。

V. くも膜下出血患者の高次脳機能障害に関する研究

前交通動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者は記憶、注意、遂行機能、行動・情緒など、多彩な障害が認められ、リハビリテーションのみならず日常生活でもその対応に難渋することが少なくない。しかし、その知的能力については定説がなく臨床場面でも戸惑うことが多い。認知リハビリ対象者における前交通動脈瘤破裂13例と前交通動脈瘤破裂を除く頭蓋内出血13例に対してそれぞれWAIS-Rを行い、IQおよびその下位項目の検討を行った。更に認知リハビリ後に再評価をし得た前交通動脈瘤破裂10例について前後の比較検討を行った。前交通動脈瘤破裂後の知的機能は軽度低下を来し、PIQ値は、VIQ値より低下する結果であった。また前交通動脈瘤破裂後の知的機能は、他の頭蓋内出血患者よりはWAIS-Rで評価する限り良好であること、更に認知リハビリにより、その知的機能は改善を認めることがわかった。

VI. 脳卒中患者の自宅退院条件に関する研究

家族や患者にとって負担の少ない退院計画を立てるには、患者の能力的・社会的条件に基づいた的確な判断が要求される。リハビリテーション専門病院に入院した高齢脳卒中患者374症例を対象に、自宅退院に必要な能力的・社会的条件について、Classification and regression trees (CART) を用いて分析した。結果、functional independence measure (FIM) トイレ移乗、家族構成人数からなる決定木が得られ、トイレ移乗が要介助で且つ家族構成人数が2人以下の場合は自宅退院が困難（自宅退院率21.7%）などのルールが得られた。CARTは、連続変数、カテゴリー変数のいずれをも扱う事が可能であり、結果は直感的に理解しやすく分類や予測などの研究に有効な手法と考えられた。

VII. 食道癌手術例に対する術前後呼吸理学療法・運動療法の効果に関する研究

我々は消化器系手術の中でも特に侵襲が強く、合併症の危険が高い食道癌手術において外科医、内科医、麻酔科医、看護師、リハビリテーション科医、理学療法士、栄養士、医療ソーシャルワーカーも含めた医療チームによる包括的医療を行うことにより、低侵襲手術、合併症予防、入院期間短縮、早期家庭

復帰・社会復帰を目指した。術前と術後早期に理学療法士が運動療法も含めた呼吸訓練を行った群（施行群 $n=40$ ）と行わなかった群（非施行群 $n=14$ ）の2群で比較検討した。術後入院期間は施行群29.9日、非施行群67.9日で、施行群が有意に短かった。呼吸器合併症は、施行群28%、非施行群43%で有意差はなかったが、施行群の方が少ない傾向があった。合併症のうち呼吸器合併症のみの有無で術後入院期間を比較した。34例を、合併症のない群（NC群 $n=21$ ）、術前理学療法施行し呼吸器合併症のみあり（術前施行+RC群 $n=8$ ）、術前理学療法非施行で呼吸器合併症のみあり（術前非施行+RC群 $n=5$ ）の3群に分けた。術後入院日数はNC群20.1日、術前施行+RC群31.3日、術前非施行+RC群69.4日であった。また当院で食道癌手術を行い、自宅に退院した患者に対する、退院後郵送によるアンケート調査では、理学療法士が術前から退院までかかわる事に対して70%が満足したと回答した。

以上より術前からの運動療法、呼吸理学療法は食道癌手術患者の手術合併症予防、QOL向上に寄与したと考えられた。

「点検・評価」

I. 脳卒中モデルラットの基礎的研究

損傷部位周囲の評価を組織免疫学的に行い、麻痺回復との関係を追及する。また、臨床応用に向けて基盤を作っていく。

II. ハンドセラピーに関する研究

ハンドセラピーの問題点について検討し改善していく必要がある。リハ効果の研究はリハビリの発展にとっても重要な課題である。

III. 脳出血患者の自立度早期予測に関する研究

リハにとって脳卒中患者の機能予後を予測することは重要な事である。今後は症例数を増やし基準の変更等も検討していきたい。

IV. 脳外傷患者の高次脳機能障害に関する研究

脳外傷者に対する包括的リハは、復職・復学の達成および介護量の軽減という点から一定の効果をあげているが、その効果の指標として質を重視する視点が今後の課題であると考えられた。医療から福祉、地域への連携は欠かすことができない。そのシステムの中で、頭部外傷者の社会参加、復職に向けて、行政と地域、企業との理解・協力体制が是非とも必要となり、今後のシステムの構築に関する研究をすすめていきたいと考えている。

V. くも膜下出血患者の高次脳機能障害に関する研究

WAIS-R をリハビリテーションの中で知能検査として用いる重要な目的は、可能性や能力について臨床的に適切な情報を得ることができ、脳の機能的統合を評価する点にある。今回の検討結果は、今後の社会復帰、生活支援への重要な情報提供につながるものと考えられた。

VI. 脳卒中患者の自宅退院条件に関する研究

今回用いたデータは全て介護保険制度開始以前のものである。今後は、介護保険開始後のデータと比較し、自宅退院率や施設入所率、在宅退院に必要な能力的・社会的条件の変化などについて調査を進めていきたい。

VII. 食道癌手術例に対する術前後呼吸理学療法・運動療法の効果に関する研究

国民医療費の高騰による国家財政圧迫のため、医療費の節減および低減化と国民の健康維持・生活の質の向上が切望されている。医療費の節減のために入院期間の短縮が大命題とされているが、ただ単に入院期間の短縮だけでは、体力の回復もままならずに自宅退院することになり、それでは生活の質は向上せず、かえって低下してしまう。そこで手術前から運動療法・呼吸理学療法を行うことにより呼吸器合併症低下、生活の質の向上が得られた。今後も手術前後の呼吸理学療法・運動療法を含めた包括的医療が継続されるべきである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 大熊るり, 藤島一郎¹⁾, 小島千枝子¹⁾, 北条京子¹⁾(聖隷三方原病院), 武原 格, 本橋 豊(秋田大). 摂食・嚥下障害スクリーニングのための質問用紙. 日摂食嚥下リハ会誌 2002; 6(1): 3-8.
- 2) Ikai T. Functional Rehabilitation of Patients with Traumatic Spinal Cord Injuries. *Jikeikai Med J* 2002; 49(2): 115-20.
- 3) 橋本圭司, 大橋正洋, 渡邊 修. 環境的対応と社会資源. 総合リハ 2002; 30(4): 329-4.
- 4) 小山照幸, 宮野佐年, 鈴木和彦, 黒澤博身, 中山恭秀, 松田幸恵. 心臓術後患者の意識調査と退院後のQOL—第1報—. 心臓リハ 2002; 7(1): 178-82.
- 5) 橋本圭司, 大橋正洋, 渡邊 修, 宮野佐年. 重度認知・行動障害に対する相互乗り入れチームアプローチ. リハ医 2002; 39(5): 253-6.
- 6) 竹川 徹, 植松海雲, 安保雅博, 大熊るり, 股 祥洙, 宮野佐年. Paraneoplastic Limbic Encephalitis が疑われた1症例. リハ医 2002; 39(5): 249-52.
- 7) 武原 格, 杉本 淳, 上久保毅, 宮野佐年, 猪飼哲夫, 西 将則. MRSA による可能性脊椎炎を伴った脳梗塞患者の一例. *J Clin Rehabil* 2002; 11(5): 466-9.
- 8) 上久保毅, 宮野佐年, 猪飼哲夫, 武原 格, 杉本 淳, 西 将則. 無症候性脳梗塞が脳出血の機能予後に及ぼす影響—FIM を用いた検討—. 総合リハ 2002; 30(6): 543-7.
- 9) 橋本圭司, 大橋正洋, 渡邊 修, 宮野佐年. 脳損傷者の離棟・離院—FIM, 神経心理学的検査による障害像の検討と当院における対策—. リハ医 2002; 39(6): 317-21.
- 10) 猪飼哲夫, 上久保毅, 武原 格, 西 将則, 宮野佐年. 中高年者の動的バランス機能評価. リハ医 2002; 39(6): 311-6.
- 11) 小山照幸, 宮野佐年, 富田祐司, 鈴木 裕, 羽生信義, 青木照明. 食道癌術前からの理学療法の導入効果. *J Clin Rehabil* 2002; 11(7): 672-5.
- 12) 植松海雲, 猪飼哲夫. 高齢者脳卒中患者が自宅退院するための条件—Classification and regression trees (CART) による解析—. リハ医 2002; 39(7): 396-402.
- 13) 小山照幸, 富田祐司, 三戸部聖子, 安保雅博, 宮野佐年. 頸椎牽引・温熱療法の実態調査. 総合リハ 2002; 30(9): 837-41.
- 14) 猪飼哲夫, 宮野佐年. 大学病院における大腿骨頸部骨折のリハビリテーション. *J Clin Rehabil* 2002; 11(11): 1078-81.
- 15) 渡邊 修, 大橋正洋, 橋本圭司, 宮野佐年, 安保雅博, 米本恭三(都立保健科学大). リハビリテーション医療における費用対効果判定. 総合リハ 2002; 30(11): 1113-8.
- 16) 渡邊 修, 大橋正洋, 橋本圭司, 安保雅博, 宮野佐年, 米本恭三(都立保健科学大). 脳外傷リハビリテーションにおける費用効果分析. リハ医 2002; 39(12): 804-8.
- 17) 竹川 徹, 大熊るり, 安保雅博, 股 祥洙, 植松海雲, 宮野佐年. Critical Illness Polyneuripathy 患者のリハビリテーション経験. *J Clin Rehabil* 2003; 12(1): 92-5.
- 18) 安保雅博, 山内秀樹, 渡邊 修, 宮野佐年, 米本恭三(都立保健科学大), Borje Bjelke (Karolinska Inst). Photothrombosis による脳損傷モデルラットのMRI経時変化. リハ医 2003; 40(1): 49-56.
- 19) 上久保毅, 本田哲三¹⁾, 和田勇治¹⁾, 中島恵子¹⁾, 南雲祐美¹⁾(¹⁾東京都リハビリテーション病院), 宮野佐年. 前交通動脈瘤破裂後の知的能力の変化について—WAIS-R による検討—. 総合リハ 2003; 31(1): 79-83.
- 20) 武原 格, 杉本 淳, 上久保毅, 藤谷順子(国立国

際医療セ), 宮野佐年, 猪飼哲夫, 西 将則. ヘリカル CT を用いた嚥下動態評価の試み. 日摂食嚥下リハ会誌 2003; 6(2): 128-32.

- 21) 武原 格, 猪飼哲夫, 杉本 淳. ヘリカル CT による嚥下時の咽頭・食道評価. リハ医 2003; 40(2): 121-6.
- 22) 橋本圭司, 塚本栄美子¹⁾, 大橋正洋, 生方克之¹⁾(¹神奈川リハビリテーション病院), 渡邊 修, 上久保毅, 宮野佐年. 神奈川リハビリテーション病院における脳損傷者の障害者手帳取得状況一障害の種類, 等級と FIM 得点の調査一. J Clin Rehabil 2003; 12(2): 180-4.
- 23) 小山照幸, 羽生信義, 鈴木 裕, 青木照明, 宮野佐年. 食道癌手術例に対する術前理学療法導入効果一呼吸器合併症と入院医療費について一. 日臨外会誌 2003; 64(2): 305-9.
- 24) 渡邊 修, 大橋正洋, 橋本圭司, 米本恭三¹⁾, 福田賢一¹⁾(¹都立保健科学大), 宮野佐年. 脳外傷リハビリテーションの費用対効果判定. 総合リハ 2003; 31(2): 139-44.

II. 総 説

- 1) 橋本圭司, 大橋正洋, 渡邊 修. 疾患における障害受容. J Clin Rehabil 2002; 11(6): 510-7.
- 2) 小山照幸, 宮野佐年. 心臓手術のリハビリテーション. Med Rehabil 2002; 19: 18-25.
- 3) 杉本 淳, 宮野佐年. 片麻痺に心疾患合併例のリハビリテーション. Med Rehabil 2002; 19: 35-42.
- 4) 猪飼哲夫. 多発性脊椎骨折を伴う老人のリハビリテーション. J Clin Rehabil 2002; 11(8): 734-7.
- 5) 渡邊 修. 脳外傷の包括的リハビリテーション. 治療学 2002; 36(8): 15-9.
- 6) 小山照幸. 心臓外科手術. 総合リハ 2002; 30(11): 1109-12.
- 7) 渡邊 修, 宮野佐年, 米本恭三(都立保健科学大). コメディカルの役割. 総合臨 2002; 51(12): 3161-8.
- 8) 安保雅博, 中山恭秀, 鈴木 裕, 宮野佐年. ドレーン留置とベッドサイドリハビリテーション. J Clin Rehabil 2003; 12(1): 26-32.
- 9) 渡邊 修, 米本恭三(都立保健科学大). 外傷性脳損傷のとらえ方. Med Rehabil 2003; 25: 1-7.
- 10) 宮野佐年. 臨床医学の展望 リハビリテーション医学. 医事新報 2003; 4110: 37-41.

III. 学会発表

- 1) 鄭 健錫, 稲田晴生, 菅原英和, 高田耕太郎, 宮野佐年. 可機性計測装置導入後の器具適合判定システムの運用結果. 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S142]
- 2) 杉本 淳, 武原 格, 上久保毅, 佐々木信幸, 宮野

佐年. 脳卒中片麻痺患者における皮膚温の検討 (第 2 報). 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S143]

- 3) 瀬田 拓, 小林一成, 辰濃 尚, 宮野佐年. 99mTc-ECD SPECT を用いた脳血管障害に伴う失語症の重症度と訓練効果予測の検討. 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S153]
- 4) 小林一成, 瀬田 拓, 宮野佐年. 当院における脳卒中患者の職業復帰状況. 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S176]
- 5) 大熊るり, 武原 格, 宮野佐年, 藤島一郎(聖隷三方原病院). 摂食・嚥下スクリーニングのための質問紙の開発-(1) 信頼性, 特異度, 感受度. 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S179]
- 6) 佐々木信幸, 富田祐司, 植松海雲, 宮野佐年. 脳卒中患者の退院後の移動能力維持に関与する因子についての検討. 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S213]
- 7) 船越政範, 西 将則, 大橋俊子¹⁾, 高柳慎八郎¹⁾(¹とちぎリハビリテーションセンター), 宮野佐年. 栃木県における身体障害者療護施設入所調整の現状. 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S219]
- 8) 高田耕太郎, 菅原英和, 鄭 健錫, 音 琴勝(中伊豆リハビリテーションセンター), 宮野佐年. 当センターより自宅退院した近隣市町村患者の生活状況・継続的リハビリテーション. 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S219]
- 9) 富田祐司, 佐々木信幸, 宮野佐年. 当院通院患者の外來リハビリテーションと介護保険利用の実態. 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S221]
- 10) 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 3 報). 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S268]
- 11) 西 将則, 船越政範, 大橋俊子¹⁾, 高柳慎八郎¹⁾(¹とちぎリハビリテーションセンター), 猪飼哲夫, 宮野佐年. 運動姿勢調整機能つきエルゴメーターを用いた運動負荷試験の予備研究. 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(suppl): S277]
- 12) 河井宏之, 上野博嗣(国立療養所東宇都宮病院), 宮野佐年. 当科入院患者にみられた電解質異常について一低 Na 血症をめぐって一. 第 39 回日本リハビリテ

- ション医学会学術集会. 東京, 5月. [リハ医 2002; 39 (suppl): S319]
- 13) 片桐伯真, 藤島一郎¹⁾, 薛 克良¹⁾, 稲生 綾¹⁾(¹聖隷三方原病院). 急性期病院におけるクモ膜下出血患者のリハビリテーションの現状. 第39回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5月. [リハ医 2002; 39(suppl): S341]
- 14) 木村知行, 荒川わかな, 安保雅博, 猪飼哲夫, 宮野佐年, 木村 明(木村病院). 食品包装用ラップフィルムを用いた褥瘡治療法の有用性. 第39回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5月. [リハ医 2002; 39(suppl): S354]
- 15) 菅原英和, 高田耕太郎, 鄭 健錫, 音 琴勝(中伊豆リハビリテーションセンター), 稲田晴生, 宮野佐年. 回復期リハビリ棟におけるデータベース上での独自のリハ総合実施計画書作成の試み. 第39回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5月. [リハ医 2002; 39(suppl): S365]
- 16) Aoki S, Suzuki N, Otake Y, Eun SS, Takeuti R, Miyano S. Time Sequential Quantitative Analysis of Upper Extremity Movement in Post-stroke Patients. 4th Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine. Siracusa, June. [4th Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine 2002; ABSTRACT: 198]
- 17) Eun SS, Suzuki N, Otake Y, Aoki S, Takeuti R, Miyano S. Clinical Application for the Virtual Reality Human Musculoskeletal Upper Extermity Model "Digital Dummy". 4th Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine. Siracusa, June. [4th Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine 2002; ABSTRACT: 222]
- 18) 小林健太郎, 姫井さやか, 荒川わかな, 小山照幸, 安保雅博, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 左橋背側部出血患者で余剰幻肢を訴えた1例. 第22回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 10月. [リハ医 2002; 39(12): 839]
- 19) 岡本隆嗣¹⁾, 辰濃 尚¹⁾, 青木重陽¹⁾(¹都立大塚病院), 瀬田 拓²⁾, 小林一成²⁾(²東京通信病院), 安保雅博, 猪飼哲夫, 宮野佐年. 長期間リハビリテーションを継続したギラン・バレー症候群の1例. 第24回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 東京, 3月. [リハ医 2003; 40(6): 401-3]
- 20) Inada H, Yamagata N (Q.P.Corp). Protection of Aspiration Pneumonia In Dysphagic Patients by Using Pectinsolution. Korean-Japanese Joint Conference on Rehabilitation Medicine 2002. Gyeongju, Apr. [Abstract Book 2002: 27]

IV. 著 書

- 1) 辰濃 尚, 宮野佐年. 内科医のためのリハビリテーション: リハビリテーションと車椅子. 東京: 診断と治療社; 2002.
- 2) 小林一成. 内科医のためのリハビリテーション: リハビリテーションにおける歩行障害の見方. 東京: 診断と治療社; 2002.

V. その他

- 1) 宮野佐年. リハビリテーションの開始時期と Do and Do Not When do you start rehabilitation treatment? Do and do not. 総合臨 2002; 51(5): 1065-6.
- 2) 鈴木 禎, Borg J (University Hospital, Sweden), 安保雅博, 米本恭三(都立保健科学大), 宮野佐年. スウェーデンの医療現場から [2] 頭部外傷患者の在宅復帰, 就労に対する取り組み. J Clin Rehabil 2002; 11(10): 970-5.
- 3) 渡邊 修. 健康とは—リハビリテーション医学の視点から—. 東京保健科学会誌 2003; 5(4): 183-7.

内 視 鏡 科

教授：田尻 久雄	消化器内視鏡治療・胆膵内視鏡診断と治療・レーザー医学
助教授：成宮 徳親	消化管出血・食道静脈瘤治療・赤外線内視鏡
講師：藤崎 順子	超音波内視鏡・早期消化管癌の内視鏡治療
講師：角谷 宏	胆道内視鏡・門脈圧亢進症の画像診断
講師：一志 公夫	消化器外科・内視鏡下外科手術・内視鏡治療・大腸内視鏡
講師：貝瀬 満	消化器内視鏡診断・治療・ <i>H. pylori</i> 基礎研究および臨床

研究概要

I. 胃食道悪性疾患に関する研究

1. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡診断に関する研究

食道癌、胃癌を早期に発見し正確な診断をすることは、適切な治療を選択し、実行する上で重要である。現在、従来の内視鏡診断に加え、以下の新たな取り組みを行っている。

① 狭帯域フィルター内視鏡システム (narrow band imaging system: NBI) を併用した拡大内視鏡観察：80 倍の拡大観察に特殊な光源システムを併用したもので、粘膜表層の微細血管を観察できる。生検によらない胃癌の組織型診断や病巣の進展範囲の診断、Barrett 食道における癌の発生母地としての特殊円柱上皮の同定に関して検討中である。

② 超音波内視鏡下穿刺，吸引法：食道，胃の粘膜下腫瘍，縦隔や腹部の腫大リンパ節など内視鏡では直視下に観察が不可能な病変に対し，超音波画像で病変を確認しながら針を穿刺して細胞を採取し，病変の組織診断をする超音波内視鏡下穿刺，吸引法を行っている。安全性ならびに有用性を評価している。

2. 胃食道悪性腫瘍の内視鏡治療に関する研究

近年，内視鏡診断技術や治療用処置具の向上により，内視鏡治療可能な早期胃癌，食道癌の症例が増加している。今後の内視鏡治療の発展に寄与すべく以下の研究を行っている。

① 内視鏡的粘膜切除術 (EMR) の適応拡大：現在の EMR の絶対適応に加え，潰瘍非合併の低分化

型腺癌，30 mm 以上の粘膜内にとどまる高分化型腺癌および粘膜下層微小浸潤例などの適応拡大について，病理学的背景をもとに検討を行っている。

② 新しい機器を用いた治療：multi-bending scope (M-scope) は従来の内視鏡に可変構造が追加されたもので，胃体部小弯，胃体下部大弯，噴門部など，従来の内視鏡では治療困難であった部位に有効であることを報告した。さらに，拡大観察機能をもつ M-scope を用いることにより，安全で確実な内視鏡治療を行う検討を行っている。また，2チャンネル法，EMR-L 法，切開剥離法など，各種 EMR 法の比較検討も行っている。

II. 胃食道静脈瘤の診断と治療

主としてカラードプラ超音波内視鏡 (CD-EUS) を用いて門脈血行動態を分析している。食道静脈瘤では，内視鏡治療後の再発に関与する因子が次第に明らかになり，早期再発例の予測が可能になりつつある。さらに出血性胃炎と胃噴門静脈瘤の増悪因子に関する検討も開始した。CD-EUS は胃静脈瘤において胃腎短絡路の存在を高い精度で診断でき，治療後の変化が詳細に観察できる。IVR の適応症例を決定し，その効果を予測する上で有用であると考え検討している。CD-EUS に加えて MDCT による門脈血行所見を加え，診断精度の向上を図っている。

III. 大腸内視鏡に関する研究

1. 診断に関する研究

大腸の腫瘍性疾患の治療方針には正確な深達度診断が不可欠である。術前に通常観察の他に，拡大内視鏡検査や超音波内視鏡検査・狭帯域フィルター内視鏡 (NBI) を使用し，診断能の向上を図っている。また，腫瘍の性格としての遺伝子発現につき，詳細な検討を行っている。すなわち，早期大腸癌症例で各遺伝子 (*p53*, *MIB-1*, *APC*, β カテニン等) の発現状況を免疫組織学的に検討し解析中である。

炎症性腸疾患で予後を規定する因子として，*dysplasia*～*colitic cancer* があげられる。当科では発症 10 年以上を経過した患者を対象に，通常内視鏡観察に，拡大内視鏡や NBI を追加する事で，pit pattern や血管構築などの指標となる病変について検討している。

2. 手技・治療に関する研究

内視鏡治療において，屈曲の強い部位や behind-fold タイプの大腸腫瘍では正面視し良好な視野をとることが困難である。このような場合には“ニューモフード®” (空気駆動式先端フード) の使

用により、病変の正面視が可能となり、より有効かつ安全な治療が可能となる。その有用性について検討中である。

また、内視鏡治療の際にアルゴンプラズマ凝固法を追加することで、残存腫瘍の焼灼や処置中の止血に対しての有効性について検討している。さらに、内視鏡治療前に赤外線内視鏡による粘膜下の腫瘍血管の走行や径を観察し、治療後の出血対策やその予防の可能性について評価した。

IV. 気管内視鏡に関する研究

悪性気道狭窄に対する治療として半導体レーザーやアルゴンプラズマ凝固法による腫瘍焼灼術を行った後、気管ステントを留置している。近年 covered type ultraflex stent が開発され、その有効性を検討中である。また、肺癌症例の縦隔リンパ節に対して経食道超音波内視鏡下に穿刺細胞診を行い、転移の有無を診断する EUS-FNA 法の臨床成績を評価中である。

V. 胆膵内視鏡に関する研究

1. 診断に関する研究

MRCP の普及や MDCT の登場により診断的 ERCP の占める割合は以前より減少しているものの、超音波内視鏡や経乳頭の胆道鏡などを併用し、総合的に診断を行っている。

乳頭部腫瘍の診断では NBI による拡大観察で表面性状から良悪性の鑑別をし、コンベックス型超音波内視鏡にて深達度診断を行っている。画像のみでは診断に苦慮する膵腫瘍や膵周囲の腫瘍性病変に対してはコンベックス型超音波内視鏡を用いた穿刺吸引細胞診を積極的に行い、診断の一助としている。さらに光干渉を応用した OCT (optical coherence tomography) という高解像度の新しい診断システムをわが国で始めて導入し、診療に応用するべく研究を行っている。

2. 治療に関する研究

総胆管結石に対する内視鏡治療法を評価するために、randomized study による内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) と内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) との比較検討を行った。その結果に基づき、それぞれの適応を決定し、治療成績を検討している。

閉塞性黄疸に対する内視鏡的減黄法として外瘻術 (内視鏡的経鼻胆道ドレナージ: ENBD) とプラスチックステントによる内瘻術 (内視鏡的胆道ドレナージ: EBD) が広く行われているが、両者の使い分けに関しては明確な基準はないため、randomized

study による比較検討を行い、両者の特徴を明らかにしている。手術不能の胆管癌、膵頭部癌に対しては継続的な減黄効果を期待し、形状記憶合金を用いたメタリックステントもしくはプラスチックステントを挿入している。

コンベックス型超音波内視鏡を用いた治療として、膵仮性嚢胞に対する経胃的内瘻術および膵癌や慢性膵炎の疼痛緩和を目的に経胃的腹腔神経叢ブロックを行い、治療成績を検討している。

VI. 緩和医療に関する研究

近年、社会的に緩和医療への関心が高まり、緩和医療に貢献する手技も多く開発されている。特に消化管における緩和的治療は内視鏡を使用したものが主役となっている。当科では従来より、経口摂取不能の患者に対して PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) を施行してきた。さらに一般には適応外とされている胃手術既往のある患者に対して、PEE (Percutaneous Endoscopic Enterostomy) を 1994 年より積極的に施行し、その臨床的有用性について報告を続けている。また新しい造設キットの開発にも取り組んでおり、合併症の軽減などの成果を上げた。

消化管癌、胆管癌に対して、バルーン、ブジーによる狭窄解除術を行っている。さらにメタリックステント留置術を施行し良好な成績を得ている。これらの手技は根治術が望めない患者や癌術後患者の QOL 改善に大きく寄与するのみならず、医療費経済にも大きな影響を及ぼすと考えられるので、経済的な観点からもその有用性を検討している。

「点検・評価」

診療面では、本年度より晴海トリトニックにおける内視鏡検査の医師派遣が開始され、本院、柏病院、第三病院、青戸病院の 4 病院の内視鏡部と併せ、診療内容のより充実化と効率化が図られてきている。本院では診療内容の改善とリスクマネジメントのために部門別に責任者をおいて日常的問題に対する迅速な対応を行っている。また、午前中に観察のみを主体とする検査を集中し、午後には治療内視鏡、超音波内視鏡など特殊内視鏡を組み込むことで診療のさらなる効率化と教育効果を挙げている。

教育面では、前年度から実施している新方式の内視鏡教育システムを継続している。すなわち、各々の内視鏡領域における研修取得目標、ステップごとの研修内容と各段階での指導医による評価を具体的にまとめ実践している。また、コンピュータによ

て virtual endoscopy を可能とした computer based simulator を有効に活用し、慈恵方式として学会のみならず、多方面で注目され高い評価を受けている。

臨床研究面では、内視鏡科の専門領域学会である日本消化器内視鏡学会、米国消化器病学会などへの演題採択数はわが国でトップレベルに達した。研究の成果を問うためには、学会で発表する形式と論文発表を行う二通りの方法がある。最近では学会、研究会の種類が多くなってきたため、多くの学会で発表を行うことになると精力を学会発表につぎ込むことになり、原著論文をまとめることが時間的に難しくなるという本末転倒現象が起きつつあることを反省材料にしなければならない。教員の採用・昇任選考、公的研究費を獲得する際に学会発表は業績欄に記載する必要はなくなっている。そのような背景からも、そしてわれわれが学会発表している独創的な研究成果の質・量から考えてみても impact factor の高い英文誌にもっと投稿していくことが課題であると考えらる。

附属4病院での内視鏡検査件数は、年間35,000件を超え、早急にファイリングシステムやデータベース化を構築する必要がある。現在、本院を中心にデータベースを作成しているが、全体の統一したデータベース化を図り、臨床研究を推進していくことがきわめて重要である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hosokawa M, Hama S, Mandai K, Okuda K, Takashima S, Tajiri H, Eguchi K, Heike Y. Preparation of purified, sterilized, and stable adenovirus vectors using albumin. *J Virol Methods* 2002; 103: 191-9.
- 2) Sumiyama K, Suzuki N, Kakutani H, Hino S, Tajiri H, Suzuki H, Aoki T. A novel 3-dimensional EUS technique for real-time visualization of the volume data reconstruction process. *Gastroint Endosc* 2002; 55: 723-8.
- 3) Tajiri H, Doi T, Endo H, Nishina T, Terao T, Hyodo I, Matsuda K, Yagi K. Routine endoscopy using a magnifying endoscope for gastric cancer diagnosis. *Endoscopy* 2002; 34: 772-7.
- 4) Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, Boku N, Ohtsu A, Baba S, Yoshida M, Ohkuwa M, Hosokawa K, Tajiri H, Yoshida S. A new technique for endoscopic mucosal resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(4): 576-81.
- 5) Matsuda K, Fujisaki J, Tajiri H, Suzuki H. Endoscopic mucosal resection: a promise or an established reality?. *Dig Liver Dis* 2003; 34: 763-5.
- 6) Konishi K, Akita Y, Kaneko K, Kurahashi T, Yamamoto T, Kusayanagi S, Yoshikawa N, Miyasaka N, Tajiri H, Mitamura K. Evaluation of endoscopic ultrasonography in colorectal villous lesions. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 19-24.
- 7) Konishi K, Kaneko K, Kurahashi T, Yamamoto T, Kushima M, Kanda A, Tajiri H, Mitamura K. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: a prospective study. *Gastroint Endosc* 2003; 57: 48-53.
- 8) Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Uchiyama Y, Sumiyama K, Kuramochi A, Kitamura Y, Matsuda K, Arakawa H, Kawamura M, Masuda K, Suzuki H. Hemodynamic assessment of the left gastric vein in patients with esophageal varices with color Doppler EUS: factors affecting development of esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 512-7.
- 9) Suzuki N, Sumiyama K, Hattori A, Ikeda K, Murakami E, Suzuki S, Hayashibe M, Otake Y, Tajiri H. Development of an endoscopic robotic system with two hands for various gastric tube surgeries. *Medicine Meets Virtual Reality* 2003; 349-53.
- 10) Koizumi N, Sumiyama K, Suzuki N, Hattori A, Tajiri H, Uchiyama A. Development of a new three-dimensional endoscopic ultrasound system through endoscope shape monitoring. *Medicine Meets Virtual Reality* 2003; 168-70.
- 11) Koizumi N, Sumiyama K, Suzuki N, Hattori A, Tajiri H, Uchiyama A. Development of three-dimensional endoscopic ultrasound system with optical tracking. *MICCAI 2002, Lecture Notes in Computer Science* 2002; 60-5.
- 12) Fujisaki J, Sakurai M, Tajiri H. Early gastric cancer: Usefulness of index of hemoglobin enhanced imaging for the diagnosis of poorly differentiated adenocarcinoma. *Dig Endosc* 2002; 14: S68-9.
- 13) Isshi K, Sakuyama K, Gen T, Nakamura Y, Kuroda T, Katsuyama T, Maekawa Y. Predicting 5-FU sensitivity using human colorectal cancer specimens: comparison of tumor dihydropyr-

imidine dehydrogenase and orotate phosphoribosyl transferase activities with in vitro chemosensitivity to 5-FU. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 335-42.

- 14) 斎藤奈々子, 新井弥生, 藤崎順子, 望月恵子, 仲吉隆, 中村靖幸, 北村容子, 金丸千穂, 成宮徳親, 田尻久雄, 池上雅博. バレット食道とバレット食道癌の超音波内視鏡像. *消臨* 2003; 5: 663-70.
- 15) 田尻久雄, 藤崎順子, 仲吉隆, 斎藤奈々子, 望月恵子, 松田浩二, 成宮徳親, 池上雅博. 胃癌-内視鏡診断の最先端. *胃と腸* 2003; 38: 21-9.
- 16) 藤崎順子, 望月恵子, 斎藤奈々子, 仲吉隆, 北村容子, 成宮徳親, 田尻久雄, 池上雅博. 早期胃癌の深達度診断 (EUS および 3DEUS). *消臨* 2002; 5: 472-8.

II. 総説

- 1) Tajiri H, Matsuda K, Fujisaki J. What can we see with the endoscope? Present status and future perspectives. *Dig Endosc* 2002; 14: 131-7.
- 2) 炭山和毅, 日野昌力, 田尻久雄. 消化器 IVR. 跡見裕ほか監. 専門医のための消化器外科学レビュー. 東京: 総合医学社; 2002. p. 114-9.
- 3) 松田浩二, 鈴木武志, 一志公夫, 西野晴夫, 田尻久雄. 挿入に役立つ内視鏡機器 (3) シミュレーションシステム. *早期大腸癌* 2002; 6: 585-8.
- 4) 仲吉隆, 藤崎順子, 斎藤奈々子, 望月恵子, 松田浩二, 成宮徳親, 田尻久雄. 狭帯域フィルタ内視鏡 (Narrow Band Imaging; NBI) システムを用いた画像処理. *臨消内科* 2002; 17: 761-4.
- 5) 望月恵子, 藤崎順子, 仲吉隆, 斎藤奈々子, 成宮徳親, 田尻久雄. 電子内視鏡検査-拡大内視鏡および超音波内視鏡を中心に-. *臨と研* 2002; 79: 1876-81.
- 6) 松田浩二, 田尻久雄. 胆, 膵の内視鏡診断と画像診断. *Annu Rev 消化器* 2002; 154-8.
- 7) 北村容子, 藤崎順子, 田尻久雄. 食生活と胃癌・胃十二指腸潰瘍. *臨消内科* 2002; 18: 47-53.
- 8) 角谷 宏, 池田圭一, 日野昌力, 田尻久雄. 嚢胞に対する EUS ガイド下ドレナージ. *消内視鏡* 2002; 14: 1410.
- 9) 炭山和毅, 内山勇二郎, 日野昌力, 池田圭一, 荒川廣志, 角谷 宏, 鈴木直樹, 田尻久雄. コンベックス走査型超音波内視鏡. *消臨* 2002; 5: 705-10.
- 10) 日野昌力, Noone T, Chen R, Connor P, Hawes R, Cotton PB, Aithal GP, Breslin N, Gumstop B, 松本 滋, 炭山和毅, 荒川廣志, 田尻久雄. Virtual Endoscopy 現状と展望 米国における Virtual Endoscopy の現況, 大腸癌スクリーニング法として. *臨消内科* 2002; 17: 739-46.
- 11) 田尻久雄, 長南明道 (JR 仙台病院), 竹下公矢 (東京医歯大). 早期胃癌内視鏡治療ガイドライン. *消化器*

内視鏡ガイドライン 2002; 194-203.

III. 学会発表

- 1) 斎藤奈々子, 藤崎順子, 田尻久雄. (シンポジウム) 表在型バレット食道癌の臨床病理学的検討と特殊円柱上皮に対する狭帯域フィルタ内視鏡システム併用による拡大観察の有用性. 第 63 回日本消化器内視鏡学会総会. 甲府, 4 月.
- 2) 仲吉隆, 藤崎順子, 田尻久雄. (シンポジウム) Narrow Band Imaging を組み合わせた拡大電子内視鏡観察-胃疾患に対する Optical Biopsy を目指して-. 第 63 回日本消化器内視鏡学会総会. 甲府, 4 月.
- 3) 池田圭一, 角谷 宏, 田尻久雄. (ワークショップ) Randomized controlled trial にもとづいた総胆管結石の治療戦略. 第 63 回日本消化器内視鏡学会総会. 甲府, 4 月.
- 4) 田尻久雄, 松田浩二, 鈴木博昭. (ワークショップ) A new endoscopic training program-computer-based simulator を導入して-. 第 63 回日本消化器内視鏡学会総会. 甲府, 4 月.
- 5) 角谷 宏, 内山勇二郎, 田尻久雄. (シンポジウム) 超音波内視鏡下穿刺術による治療手技とその成績-臍仮性嚢胞ドレナージ術ならびに腹腔神経叢ブロック術-. 第 63 回日本消化器内視鏡学会総会. 甲府, 4 月.
- 6) Sumiyama K, Suzuki N, Ikeda K, Uchiyama Y, Hino S, Kakutani H, Tajiri H, Aoki T. New navigation system for interventional endoscopic procedures using free-hand scanning real-time three-dimensional endoscopic ultrasound. *Digestive Disease Week*. San Francisco, May.
- 7) Nakayoshi T, Fujisaki J, Matsuda K, Sasaki H, Saito N, Mochizuki K, Narumiya N, Ikegami M, Tajiri H. Preliminary experiences of magnifying endoscopy with narrow band imaging system for early gastric cancer. *Digestive Disease Week*. San Francisco, May.
- 8) Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Sumiyama K, Uchiyama Y, Kuramochi A, Kitamura Y, Tajiri H. Technique to demonstrate portosystemic collaterals in portal hypertension using curved linear array echoendoscope. *Selected Video*. 13th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography EUS 2002. New York, Oct.
- 9) Kakutani H, Hino S, Ikeda K, Uchiyama Y, Sumiyama K, Kuramochi A, Kitamura Y, Tajiri H, Bora G. The curved linear array echoendoscope is highly successful in identifying collaterals communicating with gastric varices for optimal identification of patients appropriate for balloon-

occluded retrograde transvenous obliteration. 13th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography EUS 2002. New York, Oct.

- 10) 日野昌力, 角谷 宏, 田尻久雄. (パネルディスカッション) Color Doppler 超音波内視鏡からみた EVL の再評価. 第 64 回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 10 月.
- 11) 二村浩史, 藤崎順子, 田尻久雄. (パネルディスカッション) sm 癌に対する EMR の適応拡大と赤外線腹腔鏡システムを用いた Sentinel Node Navigation による縮小手術. 第 64 回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 10 月.
- 12) 一志公夫, 成宮徳親, 田尻久雄. (ワークショップ) 大腸腫瘍に対する EMR の手技と適応—安全で確実な治療のための工夫と方法—. 第 64 回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 10 月.
- 13) 池田圭一, 角谷 宏, 田尻久雄. (ワークショップ) 膵仮性嚢胞に対する超音波内視鏡治療の実態とその成績. 第 64 回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜, 10 月.
- 14) 藤崎順子, 松田浩二, 田尻久雄. (ワークショップ) 上部消化管における EUS-FNA の臨床的有用性について. 第 64 回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 10 月.
- 15) 日野昌力, 角谷 宏, 田尻久雄. (パネルディスカッション) Color Doppler 超音波内視鏡からみた EVL の再評価. 第 63 回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 10 月.
- 16) 鈴木武志, 一志公夫, 西野晴夫, 荒川廣志, 松田浩二, 野沢 博, 藤崎順子, 金丸千穂, 奥脇秀一郎, 田尻久雄. (パネルディスカッション) 内視鏡的大腸切除術における最新の補助器具と処置具の使用経験—ニューモフォードと回転スネアの有用性の検討. 第 57 回大腸肛門病学会総会. 横浜, 10 月.
- 17) 中村靖幸, 藤崎順子, 望月恵子, 一志公夫, 成宮徳親, 田尻久雄. (シンポジウム) Multi-Bending Scope を用いた早期胃癌の内視鏡的粘膜切除術—困難部位治療の克服—. 第 75 回日本胃癌学会総会. 東京, 2 月.
- 18) 田尻久雄. (教育講演) 胆道癌の画像診断. 第 88 回日本消化器病学会総会. 旭川, 4 月.
- 19) 田尻久雄. (教育講演) 早期胃癌内視鏡治療ガイドライン. 5 回消化器内視鏡ガイドライン講習会. 京都, 12 月.
- 20) Tajiri H. (Special Lecture) Fluorescence Endoscopy and Image Analysis. The 2nd Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy. Seoul, Mar.

IV. 著 書

- 1) 田尻久雄, ERCP の手技を応用した膵精査法. 田尻久雄, 藤田直孝, 胆膵内視鏡治療の実態—より安全な処

置法を目指して—. 改訂新版. 東京; 日本メディカルセンター; 2002. p. 24-31.

- 2) 田尻久雄, 鈴木武志, 松田浩二. トレーニングシステムと緩和内視鏡治療. 鈴木博昭, 鈴木 裕. 緩和内視鏡治療. 東京; 医学書院; 2002. p. 171-3.
- 3) 田尻久雄, 仲吉 隆, 藤崎順子. 内視鏡画像解析による消化管癌の診断. 伊東 進, 田尻久雄. ポストゲノム時代の内視鏡学. 東京; 中山書店; 2002. p. 79-86.
- 4) 成宮徳親, 藤崎順子, 田尻久雄. 赤外ニ波長を用いた内視鏡診断. 伊東 進, 田尻久雄. ポストゲノム時代の内視鏡学. 東京; 中山書店; 2002. p. 120-6.
- 5) 内山勇二郎, 角谷 宏, 池田圭一, 田尻久雄. 超音波内視鏡下腹腔神経叢ブロック術. 田尻久雄, 藤田直孝. 胆膵内視鏡治療の実態—より安全な処置法を目指して—. 改訂新版. 東京; 日本メディカルセンター; 2002. p. 129-34.

V. その他

- 1) Izuishi K, Furuse J, Kinoshita I, Tajiri H. Autofluorescence endoscopy images of pancreas cancer. Hepatogastroenterology 2003; 50: 366-7.
- 2) 坪井一人, 藤崎順子, 田尻久雄, 成宮徳親, 一志公夫, 根岸道子, 佐々木知也, 鳥居 明, 池上雅博. 内視鏡的に切除し得た陥凹型微小十二指腸癌の 1 例. Gastroenterol Endosc 2003; 45: 32-7.
- 3) 高井敦子¹⁾, 三輪 純¹⁾, 鈴木伸明¹⁾, 貝瀬 満, 織田良夫¹⁾, 原 照昌¹⁾, 太田裕彦¹⁾, 平林寧子¹⁾ (東芝病院). 免疫組織染色が診断に有用であった食道類基底細胞癌の一例. Prog Dig Endosc 消内視鏡の進歩 2002; 61: 78-9.

歯 科

教授：田辺 晴康 口腔外科学・顎発育・口腔修復
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
(町田市市民病院へ出向)
講師：鈴木 茂 歯科口腔外科

研究概要

I. 顎関節症患者の食物摂取障害

目的：顎関節症患者の摂食障害程度とその理由および摂食困難な食品を症型分類別に明らかにする。
対象：本症の診断が確定した515名。摂取困難度はその理由から口入れ困難、かみきり困難、すりつぶし困難、総合的困難のVAS値を計測し、それぞれの四分位点をもって障害なし・ありの2値化に分類し、これら2値データを加算し合計障害度とした。(4点満点)。結果：半数以上の患者は合計障害度が3点以上であった。障害の理由を症型別にみると口入れ困難はIII型で、かみきり困難はIV型で、すりつぶし困難もIV型で多くみられた。なお総合的困難はIII型とIV型で70%以上にみられた。I型からIV型に共通した摂食困難食品はするめやフランスパンで、IV型にのみ選択された食品は、生アワビ、焼きいか、鳥唐揚げ、トンカツ、食パンの耳、たくあんであった。

II. 咀嚼筋圧痛に関する手指圧の再現性

目的：咀嚼筋の圧痛診断に際し、事前の手指圧練習は手指圧再現に有効であることを証明する。対象および方法：臨床医29名に対し、練習なしに1.5kgと考えられる圧を手指圧練習器に加えさせて記録した(pre)。次いで1分間、モニターを見ながら1.5kgを練習し、モニターを消した状態で再び1.5kgを加圧させて記録した(post)。結果：preおよびpostの平均値には有意差はなく($p=0.179$)、それぞれの等分散は否定された(Leven statistic: $p<0.0005$)。結論：事前練習は手指圧のばらつきを少なくし、一定の圧に収束させる。

III. 顎関節症患者の日常生活障害に関する因子分析

目的：顎関節症多次元評価プロトコールにおける日常生活障害質問の検証的因子分析と質問数の削

減。対象及び方法：解析対象症例は顎関節症患者459名。日常生活障害評価は13項目作成し、5段階リッカートスケールで評価した。因子分析には探索的因子分析および共分散構造分析による検証的因子分析を行った。結果：質問項目は3つの因子(日常生活活動性、大開口、および睡眠)、10項目に減少可能であった。

IV. 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群における重症度とセファロ分析の関係について

日本人閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)の要因には肥満以外に顎顔面形態の影響が報告されている。しかし、OSAHS重症度予測に用いる顎顔面形態分析(セファロ分析)項目は明確ではない。目的：OSAHS重症度予測に有用なセファロ分析項目を選択する。対象および方法：1998年7月から2002年1月に、当科を受診した364名のOSAHS患者のなかで、同一条件下で終夜ポリグラフ(PSG)を施行し得た88名を用いた。統計解析にはロジスティック回帰分析と多重標本モデル(共分散構造分析)を用いた。ロジスティック回帰分析ではPSGの項目を探索的因子分析し、上位3項目であるApnea-hypopnea index(AHI)、Respiratory related arousal(RERA)、全睡眠時間中に SaO_2 が90%以下となる割合($90\%>\text{SaO}_2$)を重症度の評価因子として選択し、目的変数とした。説明変数としてはセファロ分析項目を使用した。共分散構造分析では、セファロ分析項目を探索的因子分析し、3因子を抽出した。そこで、facial-axis、ANS-Gn、およびN-ANSを顔面高因子と、facial-axis、MP-H、およびPASを咽頭因子と、SNA、PNS-P、およびfacial-axisを顔面前後長因子と命名し、これら項目のロジット変換値を用いて潜在変数とした。さらに、ロジスティック回帰分析で用いたOSAHS重症度を潜在変数とし、OSAHS重症度を予測する多重指標モデルを想定した。結果：ロジスティック回帰分析ではfacial-axisのみがodds比0.191、 $p=0.008$ で選択された。すなわち、facial-axisが 85.0° 以下であると重症である可能性が示唆された。また共分散構造分析でも標準化重相関係数からfacial-axisが選択された。結論：OSAHSの重症度予測に際し、facial-axisが有用であった。

V. ラット顎関節における μ オピオイド受容体の局在分布に関する研究

目的：ラット顎関節滑膜における μ オピオイド受容体(MOR)の局在分布を明らかにする。方法：

MOR mRNA, MOR 蛋白の局在分布をそれぞれ *In situ* hybridization 法, 免疫組織化学的染色法により検討した。*In situ* hybridization 法は委託合成したジゴキシゲニン標識 RNA プローブを用い, 非放射線性ジゴキシゲニン法により施行した。さらに, 画像解析装置にて MOR mRNA シグナル数をカウントし, Mann-Whitney 法で有意差検定した。免疫組織化学的染色には PAP 法を用いた。結果: MOR mRNA および蛋白は前方部滑膜の小血管周囲に分布し, 前方部滑膜における MOR mRNA 数は後方部と比較し有意に多かった ($p < 0.005$)。形態学的に MOR は神経組織, マクロファージ, マスト細胞, 血管内皮細胞に局在した。結論: MOR はラット顎関節前方部滑膜に多く局在し, これは内因性鎮痛に関与すると考えられた。

VI. エナメル上皮腫と歯原性角化嚢胞の造影マルチスライス CT による比較: 造影増強効果と血管新生に関する研究

目的: エナメル上皮腫と歯原性角化嚢胞における造影マルチスライス CT (MS-CT) の造影増強率 (Enh) と組織学的血管密度の関係を評価し, 両病変の鑑別における造影効果の有用性を明らかにすることを目的とした。方法: 対象は計 13 例の下顎骨病変 (エナメル上皮腫 8 例, 歯原性角化嚢胞 5 例) を用いた。造影 CT の Enh% は動脈相で計測し, 血管密度 (MVD) は抗 CD31 抗体を用いた免疫組織化学的染色法を応用し, 画像解析装置により算出した。病変間における Enh%, MVD の差の検定には Mann-Whitney 検定を, Enh% と MVD 間における相関検定には Spearman の順位相関係数を用いた。結果: エナメル上皮腫の Enh%, MVD は歯原性角化嚢胞と比較し有意に高く ($p < 0.005$), Enh% と MVD は有意な相関を認めた ($r = 0.92, p \leq 0.000$)。結論: 動脈相における造影 MS-CT はエナメル上皮腫と歯原性角化嚢胞の鑑別に有用であると考えられた。

VII. 歯性上顎洞炎の診断に関する文献的考察

歯性上顎洞炎の原因は ① 根尖病巣の存在, ② 根尖病巣と上顎洞底との距離, ③ 歯周病の存在, ④ 歯性疾患の洞内進展, ⑤ 上顎洞内異物迷入 (歯根, 根尖部破折骨, インプラント, 根充剤など), ⑥ 上顎洞穿孔の放置, ⑦ 根管治療による刺激などがあげられる。これら原因の追究には原因歯 (物) と上顎洞の解剖学的関係を正確に描出し, さらに固有鼻腔内および自然孔周辺や上顎洞内下壁の病態を的確に描出し得る画像診断が必要である。この目的に

対し, 従来の CT やデンタル撮影では困難なことが多く, マルチスライス CT や各種歯科用 CT などといった最近の技術の併用が有効であることを報告した。

VIII. 経口抗凝固療法患者の抜歯

目的: 経口抗凝固療法 (OAT) 患者に対し, OAT 治療量継続下に体表手術 (抜歯) を施行する際の凝固能の指標と cut-off 値を PT および TT を国際標準値に換算した International Normalized Ratio (INR) から推定する。対象および方法: 2000 年 5 月より 2002 年 11 月までに入院下に抜歯を施行した 25 症例 (平均 64 ± 9 歳) を対象とした。術後翌日までの止血状況を完全, 不完全と二値化し, これを目的変数とし, TT-INR, PT-INR, 抗血小板薬併用および OAT 減量の有無を説明変数にしたロジステック回帰分析を行った。その際, TT-INR と PT-INR はロジット変換値を用いた。結果: 術前 TT-INR が odds 比 = 21.9 で有意に選択された ($p = 0.038$)。結論: OAT 患者の抜歯では, 凝固能の指標として TT-INR が適していると考えられ, さらにその cut-off 値はロジット変換値より 1.5 未満が適切であると考えられた。

「点検・評価」

当教室では, 従来顎関節の基礎的・臨床的研究を行ってきたが, 昨年度より閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者の臨床研究に取り組んでいる。これに加えて関連教室との共同研究も進行しており, さらなる展開が期待される。

顎関節に関する研究では基礎的研究としてラット顎関節における μ オピオイド受容体の局在分布を世界で初めて明らかにした。このことは, 顎関節症の慢性痛発症および局所疼痛制御に関する新知見として, 高く評価される。臨床においては手指を用いた筋の圧痛練習器の開発に伴い, その練習効果をベイズ推計学を用いて明らかにした。この結果は産学協同の結果であり, またベイズ推計学を取り入れた結果は今後の臨床研究への寄与に期待するところが多い。また, 多施設共同研究として従来進められてきた多次元評価プロコール作成の予備調査結果から, 日本人顎関節症患者の摂食障害と日常生活障害を示した。この結果は日本人特有の生活文化と食事文化を踏まえたものであり, 欧米の調査結果用いることなく, 患者説明や指導に多大な改善をもたらした。

閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者の臨床研究

は多施設研究であり、そこで扱われた症例数も多く、さらにロジスティック回帰分析と多重標本モデル(共分散構造分析)という、新しい分析方法が用いられた。この報告は学会において結果のみならず方法論的に大きな反応が得られ、当教室の統計学応用が高評価される結果となった。

当大学放射線科との共同研究として行われたMS-CTの診断応用は口腔病理学との結合であり、当教室の口腔病理学分野の今後の展開に期待するものが大きい。

経口抗凝固療法(OAT)患者の抜歯に際し、OATの中止が一般的であったが、世界的には治療量継続下に行われてきている。そこで、日本人での凝固能の指標の選択とその妥当性をロジスティック回帰分析より検討した結果、TT-INR(cutt-off値1.5)が得られた。この結果は当院での体表手術のEBMになりえるものと考えられた。

従来、行われてきた顎切除患者の機能回復および唇顎口蓋裂患者の包括的治療については本年度に新たな知見は得られなかったため、今後さらなる研究が求められる。科研費も数は少ないが一般Bを交付され、多施設共同研究も順調に行われていることから、今後は若手研究者の育成と指導者体制の確立に向かっていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Hayashi K, Sugisaki M, Ota S, Tanabe H. μ -Opioid receptor mRNA expression and immunohistochemical localization in the rat temporomandibular joint. *Peptides* 2002; 23: 889-93.
- 2) Hayashi K, Tozaki M, Sugisaki M, Yoshida N, Fukuda K, Tanabe H. Dynamic multislice helical CT of ameloblastoma and odontogenic keratocyst: Correlation between contrast enhancement and angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26(6): 922-6.
- 3) 木野孔司¹⁾, 羽毛田匡¹⁾, 小竹陽子¹⁾, 吉田茂治¹⁾, 杉崎正志, 伊介昭弘, 渋谷智明¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 小林明子¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 天笠光雄¹⁾, 依田哲也¹⁾, 坂本一郎¹⁾, 阿部正人¹⁾(¹東医歯大), 宮岡均(北里大). 歯科領域疾患患者に見られる心理特性に関する調査並びに心理調査票の開発. *日歯医会誌* 2002; 21: 74-9.
- 4) 福本裕¹⁾, 杉崎正志, 岩本昌平¹⁾, 重松司朗¹⁾, 滝川幸生¹⁾(¹府中病院), 大鶴洋(東京医療センター). 関節円板に由来する閉口末期の閉口障害. *日口腔外会誌*. 2002; 48(5): 284-7.

II. 総説

- 1) 関口奈穂子, 田辺晴康. 歯性上顎洞炎: 古くて新しい病氣一診断と治療の考え方. *日歯評論* 2002; 62(4): 151-8.
- 2) 杉崎正志. 頭痛や肩こりは顎関節症の症状か?. *日歯評論* 2002; 62(9): 159-66.
- 3) 林勝彦, 戸崎光宏. 顎頸部: 歯源性嚢胞, 腫瘍. *病理と臨* 2002; 20(11): 1175-82.

III. 学会発表

- 1) 杉崎正志. 顎関節画像検査における疾患分類の提案. 日本歯科放射線学会第7回臨床画像大会. 横浜, 4月.
- 2) 杉崎正志, 木野孔司¹⁾, 伊介昭弘, 児玉純子, 田辺晴康, 羽毛田匡¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 吉田茂治¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 小林明子¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 石川高行¹⁾, 青山繁¹⁾, 佐藤麗奈¹⁾, 天笠光雄¹⁾, 依田哲也(東大), 坂本一郎¹⁾, 阿部正人¹⁾, 小林健¹⁾(¹東医歯大). 疼痛を伴う顎関節症患者の摂食に関する調査 第1報: 摂食困難性について. 第56回日本口腔科学会総会. 大阪, 5月. [日口科会誌 2002; 51(6): 502-3]
- 3) 杉崎正志, 木野孔司¹⁾, 伊介昭弘, 児玉純子, 田辺晴康, 羽毛田匡¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 石川高行¹⁾, 天笠光雄¹⁾, 依田哲也(東大), 坂本一郎¹⁾, 小林健¹⁾(¹東医歯大). 疼痛を伴う顎関節症患者の摂食に関する調査 第2報: 症型別摂食困難な食品について. 第15回日本口腔診断学会総会. 仙台, 5月.
- 4) 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 羽毛田匡¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 伊介昭弘, 児玉純子, 田辺晴康, 渋谷智明¹⁾, 石川高行¹⁾, 天笠光雄¹⁾, 依田哲也(東大), 坂本一郎¹⁾, 小村健¹⁾(¹東医歯大). 疼痛を伴う顎関節症患者の摂食に関する調査 第3報: 摂食困難種類別食品について. 第15回日本口腔診断学会総会. 仙台, 5月.
- 5) 杉崎正志, 木野孔司¹⁾, 伊介昭弘, 児玉純子, 田辺晴康, 渋谷智明¹⁾, 渋谷寿久¹⁾, 佐藤文明¹⁾, 小林明子¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 石川高行¹⁾, 青山繁¹⁾, 佐藤麗奈¹⁾, 天笠光雄¹⁾, 羽毛田匡¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 吉田茂治¹⁾, 坂本一郎¹⁾, 阿部正人¹⁾, 小村健¹⁾(¹東医歯大), 依田哲也(東大). 多次元評価プロトコール作成のための予備調査結果 第1報: 顎関節症患者の日常生活障害に関する因子分析. 第15回日本顎関節学会総会. 東京, 6月. [日顎関節会誌 2003; 15(1): 92]
- 6) 佐藤文明¹⁾, 木野孔司¹⁾, 杉崎正志, 渋谷寿久¹⁾, 渋谷智明¹⁾, 小林明子¹⁾, 儀武啓幸¹⁾, 石川高行¹⁾, 青山繁¹⁾, 佐藤麗奈¹⁾, 天笠光雄¹⁾, 羽毛田匡¹⁾, 雨森陽子¹⁾, 吉田茂治¹⁾, 伊介昭弘, 児玉純子, 田辺晴康, 坂本一郎¹⁾, 阿部正人¹⁾, 小村健¹⁾(¹東医歯大), 依田哲也(東大). 多次元評価プロトコール作成のための予備調査結果 第2報: マギル疼痛質問票歯科領域版による顎関節症

- 患者の疼痛評価。第15回日本顎関節学会総会。東京、6月。[日顎関節会誌2003;15(1):92]
- 7) 石川高行¹⁾、木野孔司¹⁾、杉崎正志、渋谷寿久¹⁾、渋谷智明¹⁾、佐藤文明¹⁾、小林明子¹⁾、儀武啓幸¹⁾、青山繁¹⁾、佐藤麗奈¹⁾、天笠光雄¹⁾、羽毛田匡¹⁾、雨森陽子¹⁾、吉田茂治¹⁾、伊介昭弘、児玉純子、田辺晴康、坂本一郎¹⁾、阿部正人¹⁾、小村 健¹⁾(¹東医歯大)、依田哲也(東大)。多次元評価プロトコル作成のための予備調査結果第3報:顎関節症患者の不安と抑うつに關与する寄与因子。第15回日本顎関節学会総会。東京、6月。[日顎関節会誌2003;15(1):93]
- 8) 渋谷智明¹⁾、木野孔司¹⁾、杉崎正志、渋谷寿久¹⁾、佐藤文明¹⁾、小林明子¹⁾、儀武啓幸¹⁾、石川高行¹⁾、青山繁¹⁾、佐藤麗奈¹⁾、天笠光雄¹⁾、羽毛田匡¹⁾、雨森陽子¹⁾、吉田茂治¹⁾、伊介昭弘、児玉純子、田辺晴康、坂本一郎¹⁾、阿部正人¹⁾、小村 健¹⁾(¹東医歯大)、依田哲也(東大)。多次元評価プロトコル作成のための予備調査結果第4報:顎関節症患者の疼痛の持続に關与する生活上の寄与因子。第15回日本顎関節学会総会。東京、6月。[日顎関節会誌2003;15(1):93]
- 9) 木野孔司¹⁾、杉崎正志、羽毛田匡¹⁾、雨森陽子¹⁾、吉田茂治¹⁾、渋谷寿久¹⁾、渋谷智明¹⁾、佐藤文明¹⁾、小林明子¹⁾、儀武啓幸¹⁾、石川高行¹⁾、青山 繁¹⁾、佐藤麗奈¹⁾、天笠光雄¹⁾、伊介昭弘、児玉純子、田辺晴康、坂本一郎¹⁾、阿部正人¹⁾、小村 健¹⁾(¹東医歯大)、依田哲也(東大)。多次元評価プロトコル作成のための予備調査結果第5報:顎関節症患者の疼痛が障害と不安・抑うつに及ぼす影響。第15回日本顎関節学会総会。東京、6月。[日顎関節会誌2003;15(1):94]
- 10) 杉崎正志、木野孔司¹⁾、米津博文²⁾、島田 淳²⁾(²東歯大)、本田和也(日大)、渋谷智明¹⁾、坂本一郎¹⁾(¹東医歯大)、和嶋浩一(慶応大)、小川 匠(鶴見大)、依田哲也(東大)、成田紀之³⁾、内田貴之³⁾(³日大松戸)。手指による加圧量の再現性に關する練習効果の評価。第15回日本顎関節学会総会。東京、6月。[日顎関節会誌2003;15(1):94]
- 11) 千葉幸子、杉崎正志、田辺晴康、千葉伸太郎¹⁾、高橋康郎¹⁾(¹神経研究所)。閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)における重症度分類とセファロ分析との關係について。第27回日本睡眠学会。仙台、7月。
- 12) 岡本太一。舌痛を主訴とした患者の臨床統計。第91回成医会第三支部例会。東京、7月。
- 13) 杉崎正志、千葉幸子、田辺晴康、千葉伸太郎¹⁾、高橋康郎¹⁾(¹神経研究所)。閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群(OSAHS)における重症度判定とセファロ分析に關する多重指標モデル(共分散構造分析)。第29回睡眠呼吸障害研究会。東京、7月。
- 14) 羽毛田匡¹⁾、杉崎正志、木野孔司¹⁾、伊介昭弘、児玉純子、雨森陽子¹⁾、渋谷寿久¹⁾、佐藤文明¹⁾、小林明子¹⁾、儀武啓幸¹⁾、石川高行¹⁾、佐藤麗奈¹⁾(¹東医歯大)、依田哲也(東大)、渋谷智明(九歯大)。顎関節症患者の多次元評価プロトコル作成のための予備調査結果 第1報 摂食困難性。第108回日本補綴歯科学会。名古屋、10月。[日補綴歯会誌2002;46(特別号):86]
- 15) 杉崎正志、木野孔司¹⁾、伊介昭弘、児玉純子、羽毛田匡¹⁾、雨森陽子¹⁾、渋谷寿久¹⁾、佐藤文明¹⁾、小林明子¹⁾、儀武啓幸¹⁾、石川高行¹⁾、佐藤麗奈¹⁾(¹東医歯大)、依田哲也(東大)、渋谷智明(九歯大)。顎関節症患者の多次元評価プロトコル作成のための予備調査結果 第2報 症例別困難食品。第108回日本補綴歯科学会。名古屋、10月。[日補綴歯会誌2002;46(特別号):139]
- 16) 木野孔司¹⁾、杉崎正志、伊介昭弘、児玉純子、羽毛田匡¹⁾、雨森陽子¹⁾、渋谷寿久¹⁾、佐藤文明¹⁾、小林明子¹⁾、儀武啓幸¹⁾、石川高行¹⁾、佐藤麗奈¹⁾(¹東医歯大)、依田哲也(東大)、渋谷智明(九歯大)。顎関節症患者の多次元評価プロトコル作成のための予備調査結果 第3報 困難理由別食品。第108回日本補綴歯科学会。名古屋、10月。[日補綴歯会誌2002;46(特別号):140]
- 17) 五十嵐千浪¹⁾、小林 馨¹⁾、杉崎正志、今中正浩¹⁾、三島 章¹⁾、湯浅雅夫¹⁾、山本昭¹⁾(¹鶴見大)。顎関節症患者の片側性あるいは両側性症状が開口障害程度に及ぼす影響について。第43回日本歯科放射線学会総会。長崎、10月。
- 18) 玉井和樹、杉崎正志、田辺晴康、栗原邦弘、内田 満。開大した口唇口蓋裂患者に用いたHotz型口蓋床の1例。第119回成医会総会。東京、10月。
- 19) 林 勝彦、伊介昭弘、杉崎正志、田辺晴康。硬口蓋に発生した限局性アミロイドーシスの1例。第47回日本口腔外科学会総会。札幌、10月。[日口外会誌2002;48(13):866]
- 20) 千葉幸子、杉崎正志、田辺晴康、大淵啓太、山寺 亘、伊藤 洋、千葉伸太郎¹⁾、八木朝子¹⁾(¹太田総合病院)。睡眠時無呼吸低呼吸症候群に対し、下顎骨前方移動術およびオートガイ前方移動術を行い、効果不十分であった1例。第30回睡眠呼吸障害研究会。東京、2月。

IV. 著 書

- 1) 杉崎正志。顎関節診察法。佐々木次郎 監修。椎木一雄、大曾根洋、金子明寛、山根伸夫、太田嘉英 編。若い歯科医と研修医のための口腔外科はじめましょう。東京:デンタルダイヤモンド社;2002.p.34-5.
- 2) 杉崎正志。顎関節腔内注射。佐々木次郎 監修。椎木一雄、大曾根洋、金子明寛、山根伸夫、太田嘉英 編。若い歯科医と研修医のための口腔外科はじめましょう。東京:デンタルダイヤモンド社;2002.p.108-10.
- 3) 杉崎正志。顎関節症に対するくすりの使い方。佐々木次郎、東理十三雄、天笠光雄、椎木一雄、金子明寛 編。歯科におけるくすりの使い方2003-2006。東京:デン

V. その他

- 1) 杉崎正志. 歯科衛生士からみた切開と縫合. 日歯評論 2002; 62(8): 91-2.
- 2) 佳久真之, 伊介昭弘, 林 勝彦, 千葉幸子, 杉崎正志, 田辺晴康. 上顎洞, 鼻腔を大きく圧排した腺様歯源性腫瘍の1例. 日口腔診断会誌 2002; 15(2): 290-3.
- 3) 杉崎正志. 歯科衛生士からみた切開と縫合 (2). 日歯評論 2002; 62(11): 88-9.

輸 血 部

- | | |
|--------------------------|------------------|
| 教 授: 星 順隆 | 末梢血幹細胞移植, 輸血免疫学, |
| 講 師: 浅井 治
(血液内科より出向) | 末梢血幹細胞移植 |
| 講 師: 大坪 寛子
(血液内科より出向) | 血液学, 貧血の解析 |
| 講 師: 長田 広司
(非常勤講師) | 輸血医学, 小児科学 |

研究概要

I. 輸血および造血細胞移植に関する教育

輸血教育は, 4年生で卒前教育として講義3コマ, 実習6コマが行われていたが, 4年生の実習方法の見直しにより, 14年度からは講義2コマ, 実習2コマへと激減した。術前教育の不足が懸念されるが, 卒後研修では, 7時間2日の輸血部研修を従来通り行い, 安全対策と確認記録, および適性輸血の推進に努力している。平成13年度に開始した, 初期研修を慈恵医大附属病院で行わなかったレジデントに対する輸血教育を引き続き実施した。長田(非常勤講師)の参加により, 教育内容も充実した。その結果, 輸血過誤の減少と, 血液使用量の減少が認められた。

II. 輸血医療に関する研究

1) 自己血輸血

自己血輸血の適応拡大のために安全性および有用性の検討を継続している。しかしながら, 管理する医師不足に加え看護師の配属がないために, 実績は伸びていない。しかし, EPOの使用なしに, どの程度の自己血貯血が可能か, また貯血開始時のHb値はどこまで低下できるのかを検討して, 大坪が自己血輸血学会に報告した。

2) 輸血機器の開発検討

検査法の開発ならびに, 輸血器材の開発も輸血部の重要な研究課題である。無侵傷的Hb測定機器(アストリム)を使用し, 自己血貯血の可否を判定できるか否かの検討を行った。

3) インフォームド・コンセント

改正薬事法および血液法が制定され, 平成15年7月より施行されることが決定しているため, 診療体制の見直しとともに, 説明文, 同意書の変更を検討した。さらに, GMP対応の管理体制の構築を検討している。

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、全国展開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1つとしてI&Aは期待されているが、全国的な規模でI&Aを実施するためにインスペクターの教育プログラムを作成し、講習会を開催している。附属病院も、関東甲信越支部会のI&Aにチャレンジしたが、幾つかの条件がクリアできず、認証に至っていない。特に、輸血部門に看護師が配属されていないのが問題となっている。

III. 造血細胞治療に関する研究と体制整備

1) 末梢血幹細胞移植

平成12年4月に幹細胞移植の一法として、同種末梢血幹細胞移植が健保適応となり、悪性リンパ腫を中心に、肺癌、乳癌、卵巣癌などへ適応が拡大されている。さらに、ミニ移植が行われるようになり、末梢血幹細胞採取や保存法の標準化を各科と協力し検討している。

2) 臍帯血幹細胞移植

公的臍帯血バンクが稼動しだしたのに伴い、移植施設として登録した。臍帯血の採取保存は血縁のみ対応し、供給は臍帯血バンクネットワークに依存することとした。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。

3) 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。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、順調に症例数を伸ばしている。

「点検・評価」

輸血部は病院の中央診療部門に属する。最も大きな仕事が、輸血の安全を保証することである。リスク回避および、適性輸血の推進の努力は、輸血同意の範囲拡大と4病院で共通した同意書を作成する事が出来たなど前進している。しかし、附属病院以外の3病院の輸血体制の整備はまだまだ遅れている。慈恵医大全体の安全確保のために、関係部署の理解を得る努力が必要であるが、私の努力不足で、いまだ十分に理解されていない。

また、大学教官の一員として研究業績が上がらなかったことを大いに反省している。研究業績が上がらなかった理由に輸血部所属の2名の医師が相次いで変わったことと、業務が造血細胞治療(6H病棟の管理)への関与が主体となり、自己血採血の担当

者の確保ができなかったことが挙げられる。他部署の都合で人事移動が行われる状態から脱却する必要を強く感じている。しかし、最も大きな問題は、診療部長自らが研究活動を停止していることである。院内の体制整備および研究の再開に努める決意をして、2003年3月末に骨髄バンクのドナー安全委員会委員長を辞退した。

附属病院においては大きな輸血事故の発生をみなかったことは評価できると思う。しかし、分院では、輸血用血液による感染事故など重大な問題も発生しており、輸血専門医としての対応が不十分であることを痛感している。

総説および著書の分担執筆で、輸血医療と造血細胞治療の啓蒙に努めたこと、わが国の移植医療にドナーの安全面から関与した事は、多少評価に値すると考える。従って、平成14年度の総合的な目標達成率は50%と考えている。個人的努力のみならず、社会的理解が得られるよう問題点を開示し説得を続けることが必要と考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishimori M, Yamada Y (Univ Tokyo), Hoshi K (Tokyo Metropolitan Fuchu Hosp), Akiyama Y (Kyoto Univ), Hoshi Y, Morishima Y (Aichi Cancer Center), Tsuchida M (Ibaraki Children's Hosp), Fukuhara S (Jpn Marrow Donor Program), Kodera Y (Japanese Red Cross Nagoya First Hosp). Health-related quality of life of unrelated bone marrow donors in Japan. *Blood* 2002; 99(6): 1995-2001.
- 2) Kojima S (Nagoya Univ), Matsuyama T¹⁾, Kato S (Tokai Univ), Kigasawa H (Kanagawa Children's Med Cent), Kobayashi R (Osaka Med Cent Res Inst Maternal Child Health), Kikuta A (Yamanashi Med Univ), Sakamaki H (Komagome Hosp), Ikuta K (Yokohama City Univ), Tsuchida M (Ibaraki Children's Hosp), Hoshi Y, Morishima Y (Aichi Cancer Center), Kodera Y¹⁾ ('Japanese Red Cross Nagoya First Hosp). Out come of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2002; 100(3): 799-803.
- 3) 大坪寛子, 長谷川智子, 浅井 治, 星 順隆. 貯血式自己血輸血におけるヘモグロビン増加量に与える影響についての検討. *自己輸血* 2002; 15(1): 71-76.
- 4) 星 順隆. ドナーの評価. *臨検* 2002; 46(11): 1474-7.

- 5) 星 順隆. (巻頭言) 輸血医療の安全保証. 小児外科 2003; 35(2): 131-5.

III. 学会発表

- 1) 星 順隆, 大坪寛子, 浅井 治, 長谷川智子, 永井高史. 当院における輸血同意書取得の変遷と効果に対する評価. 第50回日本輸血学会総会. 東京, 5月.
- 2) 前田幸子, 寺井久美子, 湯川博士, 堀淑恵, 上村朋子, 永原慶子, 長谷川智子, 永井高史, 大坪寛子, 浅井治, 星 順隆. Auto Vue での検査業務に移項して一移行後1年間の使用報告. 第50回日本輸血学会総会. 東京, 5月.
- 3) 星 順隆. 技術面からみた小児アフェレシスの安全について. 第44回日本小児血液学会. 東京, 10月.
- 4) 浅井 治, 薄井紀子, 矢野真吾, 杉山勝紀, 斎藤 健, 関口直宏, 海渡 健, 星 順隆, 小林正之. メシル酸イマチニブで変わる CML の造血幹細胞移植. 第64回日本血液学会総会. 横浜, 9月.
- 5) 土田昌宏 (茨城こども病院), 生田孝一郎 (横浜市大), 花田良二 (埼玉小児医療セ), 小池健一, 豊田恭徳 (神奈川こども病院), 木下明俊 (慶応大), 佐藤武幸 (千葉大), 沖本由理 (千葉こども医療セ), 梶原道子 (東医歯大), 真部 淳, 林 泰秀 (東大), 斎藤友博, 熊谷昌明 (成育医療セ), 前田美穂 (日大), 磯山恵一, 藤田宏夫, 外松 学, 杉田憲一 (独協医大), 矢部普正 (東海大), 金子 隆, 高山 順 (清瀬小児病院), 菊地 陽 (福島医大), 小原 明 (東邦大), 星 順隆, 細谷亮太 (聖路加国際病院), 別所文雄 (郷里大), 杉田完爾, 中澤眞平 (山梨医大). TCCSG における小児 ALL プロトコール治療成績の変遷と男女差 1981-2001 (東京小児がん研究グループ). 第44回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9月.
- 6) 斎藤 健, 浅井 治, 大西哲郎, 波多野孝史, 山田裕紀, 大石幸彦, 星 順隆, 矢野真吾, 杉山勝紀, 土橋史明, 薄井紀子, 小林正之. 進行腎細胞癌に対する骨髄非破壊的同種移植; 固形腫瘍に対する新しい治療戦略. 第119回成医会. 東京, 10月.
- 7) 星 順隆. rhG-CSF 誘導造血幹細胞採取のリスクと課題. 第50回日本輸血学会総会ランチョンセミナー. 東京, 5月.
- 8) 星 順隆. ドナーアフェレシスの課題. 第22回日本アフェレシス学会ランチョンセミナー. 札幌, 6月.
- 9) 星 順隆. 輸血のチェックポイント. 福島県郡山市輸血懇話会. 郡山, 9月.
- 10) 星 順隆. 小児の輸血(成人と小児の違い). 愛知県技師会輸血研究会. 名古屋, 3月.
- 11) 星 順隆. 輸血のリスクと安全の保証. 平成14年度慈恵医大月例セミナー. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 星 順隆. I & A (Inspection and Accreditation) の効果. 池田久實. 新世紀の血液事業の幕開け. 札幌: 富士書院, 2002. p. 229-37.

病院病理部

教授：河上 牧夫	人体病理学：諸臓器の基本構築と病的変容・腫瘍病理
助教授：山口 裕 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に腎・泌尿器の病理
助教授：福永 真治 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に軟部腫瘍と産婦人科の病理
助教授：酒田 昭彦 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に肝とリンパ網内系の病理
助教授：鈴木 正章 (病理学講座より出向)	人体病理学：特に泌尿生殖器・乳腺の病理
講師：加藤 弘之 (病理学講座より出向)	人体病理学と外科病理学
講師：清川 貴子 (病理学講座より出向)	臨床病理学：特に産婦人科病理

研究概要

前年同様、各自の専門領域の臨床病理学的研究テーマの継続が主である。研究には第一に個人的関心度、続いて研究方法と自由時間の確保が前提となるが、それを遂行する精神的環境の重要性は屢々等閑視され勝ちである。現今はゲノムから生体事象を眺めようとする非対称的情報が重視され過ぎて、研究費などの科学政策にも大きな歪みが生じている。この事態は創造的科学的健全な発達を必ずしも支えているわけではない。

その中で学会賞を受賞した原田徹氏の「肺癌の転移に関する研究」は700例余の肺癌剖検例での病跡的分析である。上述の風潮と対照的であるばかりではなく、転移現象を incidence study に終わらせず、循環配分量を考慮した power analysis, 転移像の mode analysis を駆使しての多方面からの検討は瞠目に値する。

I. 西新橋 (本院)

河上の代表的研究は透析腹膜と Fabry 病の酵素置換療法に関する研究である。1) 腹腹の各年齢層の正接連続標本観察に拠ると基本的には集積層、固有層、面状糸球体係蹄とも称すべき毛細血管ネットワーク層、脂肪織層より成り、透析と併にネットワーク層直下や脂肪層動脈周囲を起点として新たに網工層が加わる。150例の透析腹膜を検討すると腹膜の肥厚退縮と血管層の硬化性破綻が主で、長期透析を阻む被包性腹膜硬化症 EPS の本態は臨界条件での線維素吹き出し現象の基質化過程であることが判明

した。

一方、2) 本邦における第 I 相の Fabry 病治験研究において、米国における第 III 相治験の組織的、超微形態解析を依頼され纏めた報告書を基に治療薬としての厚労省の認可を得ることが出来た。

鈴木は 1) 腎癌取扱規約の stage 分類変更故に今までの症例の再評価を行い、腎細胞癌と腎腺腫を比較した。また横紋筋芽細胞様の細胞を有する腎癌 20 例の整理と免疫組織学的な検討を行った。一方、多発性腎癌、腎腺腫の臨床病理学的検討で腎癌のミニ移植療法に関して、癌センターとの共同研究がスタートしている。2) 腎尿管進行性病変の解析に着手し、過形成・異形成・腺腫を持つ 150 症例の臨床病理学的・組織化学的検討を行った。3) 透析腎に関し女子医大との臨床病理学的共同研究を行った。

清川は 1) 比較的若年者の子宮内膜癌の臨床病理学的特徴について、2) 子宮頸部腺癌における胃幽門、胃小窩上皮、小腸吸収上皮などの形質発現と組織形態の検討を行った。

佐々木は増殖率および核 DNA 量の測定、p53 蛋白免疫組織学的発現を用いた線維組織球性および線維芽細胞性軟部腫瘍の鑑別および悪性度の客観的評価に関する研究を行い、悪性度の評価を形態学的観察(分化度、細胞の多形性、分裂像、周囲への増殖態度など)に客観的かつ簡便な悪性度の評価基準を加えた。

原田は悪性腫瘍の転移に関する剖検例での分析に従事し、約 800 症例で肺癌の転移論を展開し、学会賞を授与された。

金網は腎動脈硬化の定量的評価、コレステロール塞栓症の発症頻度と背景因子としての動脈硬化症のあり方について検討した。加えて年度後半からは急性及び慢性的液性拒絶反応を中心とした移植腎病理組織の臨床的リサーチを行っている。

II. 青戸病院病理部

酒田は慢性肝炎過程における流出血管系、特に中心静脈の分布と推移の形態学的検討を行った。慢性肝炎例の三次元コンピュータ画像再構築法を用いて、各病期ごとの中心静脈の分布を継時的に追跡し、線維性架橋形成期以降の中心静脈は減少を確認した。門脈・中心静脈間架橋に伴う減少と伴わない消褪があった。

遠藤は G-CSF 産生性骨、軟部腫瘍に関して臨床症状、検査所見、細胞組織形態、電子顕微鏡的に検索し、破骨細胞様多核巨細胞性腫瘍の臨床症状、検査所見、細胞組織所見を明らかにした。

III. 第三病院病理部

福永は 1) 早期胞状奇胎における p57KIP 発現について検索した。全胞状奇胎ではその発現はなく、部分胞状奇胎、水腫状絨毛では強く発現し、全胞状奇胎の鑑別診断に有用であることが判明した。他方 2) 早期胞状奇胎での cyclin E と p57KIP の発現が合胞体栄養膜細胞に認められ、早期の全胞状奇胎の発生にその関与が考えられた。また 3) 部分胞状奇胎の約 50% が underdiagnosis であることが判明した。4) 乳腺、婦人科、胃と軟部組織における稀な腫瘍および腫瘍類似病変の組織発生と鑑別診断について検討した。

加藤は腎の後腎性腺腫が未熟な上皮性性格を有する良性腫瘍で、その旨が英論文に受理された。後腹膜副腎外褐色細胞腫と脾ペリオーシスの合併症例を経験し、抗圧剤による脾ペリオーシスの可能性を指摘した。一方、精巢の骨化を伴った卵巣表層上皮型腫瘍はミューラ管の遺残から発生し、骨成分は単なる化生と考えた。

IV. 柏病院病理部

山口は 1) 腎のみに出現し腎不全を来すミトコンドリア異常の存在を指摘した。組織像は初期には遠位尿細管上皮に孤立細胞的に好酸性顆粒状腫大を呈し、動脈壁の remodeling, 加齢と共に腎構成細胞全体に進展する。2) 移植腎では液性拒絶反応の存在が明らかにし、その組織学的検討を行った。

大村は消化管間質細胞性腫瘍に対する内視鏡的穿刺細胞診の有用性について過去 5 年間の柏病院の症例を用いて検索し、評価を行った。

小峯は胸腺炎と重症筋無力症に関する実証的研究を行った。

「点検・評価」

I. 本院病理部

分子的手法が診断業務に浸透しつつある現在、病理部にも分子的分析手法の導入が焦眉の急となりつつある。ここに診療と研究との borderless 現象が招来されようが、両者は相反することではなく、むしろ相乗効果が期待できなければならない。実際、目下検討中の課題に病理部での検体処理に平行して為されるゲノム解析用検体の確保で、茲ではある程度の全学的機関の関与と実践、情報管理の在り方が強く問われることになる。この点は学内の研究体制の整備も視程に入れながら協調・共有型のゲノム情報獲得の実行・管理体制を確立すべく協力していく必要があるであろう。

各自の評価では研究のための時間的余裕の欠如を嘆く一方、根気強い継続の重要性を指摘する意見がある。また量的な観察の重要性を痛感している。これに関しては開発中のソフトが完成し、目下、試運転中である。

II. 青戸病院病理部

今回の研究で、肝炎から肝硬変への形態発生の輪郭が明らかとなった。今後は、慢性肝炎における流入・流出血管系バランスについての形態学的検討が必要である。また懸案の G-SCF 産生性骨、軟部腫瘍、破骨細胞様多核巨細胞の出現をみる骨、軟部腫瘍では今後も症例を積み重ねが必要である。

III. 第三病院病理部

一施設での検索では症例数が限られ他施設との共同研究が必要である。また分子生物学的技法も動員なしには研究に限界が感じられる。一方、研究の英文論文作成、他科との共同研究の 2 編の日本語論文にも参画出版することができた。加藤は日本医師会生涯教育制度に参加し、3 年連続の日本医師会生涯教育修了証を授与され、さらに日本医師会認定証が授与された。学生生活アドバイザーとして 1 年間活躍した。

IV. 柏病院病理部

毎年同じ様なアプローチで研究しており、マンネリになりつつあるのが現状である。今後は分子や遺伝子レベルでの検討を視野に入れて行く必要を考えている。研究に対する努力が今一つ不十分であった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shimizu T¹⁾, Tanabe K¹⁾, Tokumoto T¹⁾, Shimamura H¹⁾, Koga S¹⁾, Ishida H¹⁾, Toma H¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Coll), Kawaguchi H²⁾, Tokiwa M²⁾ (²Iwaki Uro), Yamaguchi Y. A case of acute antidonor antibody-mediated humoral rejection after renal transplantation with specific consideration of serial graft biopsy histology. Clin Transplant 2002; 16(Suppl. 8): 62-7.
- 2) Koike J¹⁾, Yamaguchi Y, Hoshikawa H¹⁾ (¹St Marianna Univ), Horita S²⁾, Tanabe K²⁾, fuchinoue S²⁾, Toma H²⁾, Nihei H²⁾ (²Tokyo Women's Med Coll). Post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplantation: histological and molecular genetic assessment. Clin Transplant 2002; 16(Suppl. 8): 12-7.
- 3) Kamimura H¹⁾, Honda K¹⁾, Horita S¹⁾, Kobayashi H¹⁾, Uchida K¹⁾, Yamaguchi Y, Yumura W¹⁾, Nihei H¹⁾ (¹Tokyo Women's Med Coll). Glomer-

- ular expression of alpha2 (IV) and alpha5 (IV) chains of type IV collagen in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 91(1): 43-50.
- 4) Fukunaga M. Gastric carcinoma resembling pancreatic mixed acinar-endocrine carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33: 569-73.
 - 5) Fukunaga M. Giant cell tumor of the breast. *Virchows Arch* 2002; 441: 93-5.
 - 6) Fukunaga M. Extraskelletal osteosarcoma histologically mimicking parosteal osteosarcoma. *Pathol Int* 2002; 52: 492-6.
 - 7) Fukunaga M. Ectopic hamartomatous thymoma: a case report with Immunohistochemical and ultrastructural studies. *APMIS* 2002; 110: 565-70.
 - 8) Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57KIP2 expression in early hydatidiform moles. *Hum Pathol* 2002; 33: 1188-92.
 - 9) Suzuki C¹⁾, Matsumoto T¹⁾, Fukunaga M, Itoga T¹⁾, Furugen Y¹⁾, Kurosaki Y¹⁾, Suda I¹⁾, Kinoshita K¹⁾ (¹Juntendo Univ). Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors producing parathyroid hormone-related protein of the uterine cervix. *Pathol Int* 2002; 52: 164-8.
 - 10) Tanaka Y¹⁾, Notohara K (Okayama Univ), Kato K¹⁾, Ijiri R¹⁾, Nishimata S¹⁾, Miyake T¹⁾, Fukunaga M, Horisawa M¹⁾ (¹Yokohama Children Hosp). Usefulness of beta-catenin immunostaining for the differential diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 818-9.
 - 11) Mikami Y¹⁾, Hata S¹⁾, Kiyokawa T, Manabe T¹⁾ (¹Kawasaki Med Sch). Expression of CD10 in malignant mullerian mixed tumors and adenosarcomas: an immunohistochemical study. *Mod Pathol* 2002; 15(9): 923-30.
 - 12) Fukunaga M. Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Jikeikai Med J* 2002; 49: 51-4.
 - 13) 戸崎光宏, 鈴木正章, 河上牧夫, 多田信平. Dynamic CT-mammographyによる乳癌の広がり分類について. *臨放線* 2002; 47(6): 791-8.
 - 14) 戸崎光宏, 福田 安, 福田国彦, 河上牧夫. 3D-VIBEを用いたダイナミックMRIによる乳癌の広がり診断. *日磁気共鳴医学会誌* 2002; 22(3): 140-6.
 - 15) 清川貴子, 矢作 歩, 鷹橋浩幸, 池田奈麻子, 塩森由季子, 河上牧夫. 子宮頸部非小細胞性神経内分泌腫瘍3例の検討. *日臨細胞会誌* 2002; 41(3): 164-70.
 - 16) 古島寛之, 小田 彩, 木島洋征, 坂部俊一, 丸野順子, 浜田宏子, 杉坂宏明, 村上重人, 松藤民子, 高木一郎, 山内真義, 戸田剛太郎, 加藤弘之. 自己免疫機序が関与したと思われる蛋白漏出性腸症の1例. *日消病会誌* 2003; 100: 35-41.
 - 17) 山根立樹, 石井隆幸, 中村 真, 佐藤泰弘, 古屋 徹, 藤瀬清隆, 加藤弘之, 増田勝紀, 小林正之, 戸田剛太郎. 粘膜内腺癌の内視鏡的粘膜切除後に伸展がみられたBarratt粘膜に対し焼灼治療を施行した1例. *日消内視鏡会誌* 2002; 44: 1067-72.
 - 18) 川口里恵, 新美茂樹, 中島邦宣, 田部 宏, 和田誠司, 平間正規, 大浦訓章, 清川貴子, 佐々木寛, 落合和徳, 田中忠夫. 高カルシウム血症をきたして発見された卵巣明細胞腺癌. *日産婦関東連会報* 2003; 40: 25-9.
 - 19) 山口 裕, 唐仁原全¹⁾, 中島一郎¹⁾, 淵之上昌平¹⁾, 寺岡 慧¹⁾ (¹女子医大). 臍腎同時移植: 急性拒絶反応の病理学的診断. *腎移植・血管外* 2002; 14(2): 139-43.
 - 20) 木下智樹, 内田 賢, 野木裕子, 塩谷尚志, 川瀬和美, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 吉田和彦, 永田 徹, 小峯多雅. 乳癌における穿刺吸引細胞診を腋窩リンパ節微小転移. *乳癌の臨* 2002; 17(4): 326-29.
 - 21) 福永真治. 外陰部および膣の非上皮性腫瘍. *病理と臨* 2002; 20: 1035-40.
 - 22) 宮崎卓哉¹⁾, 岡本隆英¹⁾, 半澤雅人¹⁾, 三木谷孝誠¹⁾, 竹内治男¹⁾ (¹相模野病院), 遠藤泰彦. 肝血管筋脂肪腫と肝限局性結節性過形成を同時に呈した肝腫瘍の切除例. *肝臓* 2002; 43(10): 453-8.
 - 23) 石塚康夫, 福田貴則, 松本直樹, 鈴木啓太郎, 森裕紀子, 篠崎英雄, 西井 寛, 渡部明彦, 落合和彦, 遠藤泰彦. テストステロン高値を示した卵巣甲状腺腫性カルチノイドの1例. *日産婦東京会誌* 2002; 51(3): 291-6.
 - 24) 新家 秀, 大浦訓章, 株本和美, 原田 徹, 清川貴子, 河上牧夫, 落合和徳, 田中忠夫. 子宮内膜細胞診が診断のきっかけとなった子宮結核の1例. *日臨細胞会誌* 2002; 41: 453-6.

II. 総 説

- 1) 戸崎光宏, 鈴木正章, 河上牧夫. 画像からみたマクロ診断・病理医のための画像診断・乳腺 (2). *病理と臨* 2002; 20(4): 407-15.
- 2) 戸崎光宏, 福田国彦, 鈴木正章. 乳頭状腎細胞癌. *画像診断* 2002; 22(7): 714-5.
- 3) 戸崎光宏, 福田国彦, 鈴木正章. オンコサイトーマ (oncocytoma). *画像診断* 2002; 22(8): 822-3.
- 4) 河上牧夫, 鈴木正章, 清川貴子, 原田 徹, 小峯多雅, 佐々木学. 形態学的観点から 肝臓病理—今日的課題 肝小葉のとらえ方—時代的変遷と現在の視点. *肝胆膵* 2002; 45(3): 337-48.
- 5) 河上牧夫. 感染症の病理形態学. *日化療会誌* 2002; 50(5): 247-58.

- 6) 金網友木子, 山口 裕. コレステロール塞栓と腎病理. 腎と透析 2003; 54(3): 275-80.
- 7) 清川貴子. 肺および子宮頸部における神経内分泌腫瘍の病理. 日臨細胞会東京会報 2002; 20(1): 10-3.
- 8) 清川貴子. 知っていると役立つ婦人科病理・42 What is your diagnosis?. 臨産婦 2002; 56(12): 1411-3.
- 9) 山口 裕. 病理からみた血尿. 腎臓 2002; 25(1): 5-8.
- 10) 福永真治. 知っている役立つ婦人科病理 45 What is your diagnosis?. 臨産婦 2003; 57: 243-5.

III. 学会発表

- 1) 鈴木正章, 河上牧夫, 河西美知子, 佐藤 俊, 三浦幸子, 高田浩志, 田中純子, 鳥海弥寿雄, 森田行雄, 柴孝也. 病理組織検査の保険点数算定における臓器数に関する私の見解. 第 119 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2002; 117(6): 367]
- 2) 鈴木正章, 河上牧夫, 原田 徹, 小峯多雅, 加藤美由紀, 佐々木学. 各種腫瘍報告フォーマットの統一とバージョンアップ. 第 119 回成医会総会. 東京, 10 月. [慈恵医大誌 2002; 117(6): 366]
- 3) 原田 徹, 小峯多雅, 鈴木正章, 河上牧夫, 尾高 真, 佐藤修二, 永田 徹, 秋葉直志, 山崎洋次. 肺癌の転移に関する分析. 第 43 回日本肺癌学会総会. 福岡, 11 月. [肺癌 2002; 42(5): 462]
- 4) 秋葉直志, 尾高 真, 佐藤修二, 永田 徹, 山崎洋次, 小峯多雅, 原田 徹, 鈴木正章, 河上牧夫. 肺癌における CA19-9 活性について. 第 43 回日本肺癌学会総会. 福岡, 11 月. [肺癌 2002; 42(5): 512]
- 5) Kiyokawa T, Takahashi H, Kawakami M, Hano H, Aizawa S. Epithelial metaplasia in non-neoplastic endometrium. The XXIVth international congress of the International Academy of Pathology. Amsterdam, Oct. [Histopathology 2002; 51(Suppl. 1): 197]
- 6) 山口 裕. (ワークショップ) 膵腎同時移植の現状. 膵腎同時移植と腎単独移植における移植腎生検所見の比較 6 症例の小括 (1). 第 44 回日本腎臓学会総会. 大阪, 4 月.
- 7) 山口 裕, 田辺一成¹⁾, 本田一穂¹⁾(¹⁾女子医大). (ワークショップ) IgA 腎症の治療 腎移植と再発. 第 44 回日本腎臓学会総会. 大阪, 4 月.
- 8) Yamaguchi Y, Tomoe H (Tokyo Women's Med Coll). Histopathology and histochemistry of the kidney with renal artery stenosis and renovascular hypertension. The XXIVth International Congress of the International Academy of Pathology. Amsterdam, Oct. [Histopathology 2002; 41(Suppl. 1): 158]
- 9) Fukunaga M. p27KIP1 and cyclin E expression in early hydatidiform moles. 92nd Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Washington DC, Mar. [Mod Pathol 2003; 16: 189A]
- 10) Fukunaga M. Incidence of hydatidiform mole: a 12 year (1989-2000) prospective morphological and flow cytometric study. 92nd Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Washington DC, Mar. [Mod Pathol 2003; 16: 189A]
- 11) Fukunaga M. (Symposium) Low-grade fibromyxoid sarcoma. The 1st Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar in Anatomic Pathology. Rotondo, June.
- 12) Fukunaga M. (Symposium) Lymphoepithelioma-Like carcinoma of the renal pelvis. The 1st Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Seminar in Anatomic Pathology. Rotondo, June.
- 13) 遠藤泰彦, 江間律子, 根本 淳, 三角珠代, 三浦幸子. 肉腫成分を伴う浸潤性乳管癌. 第 41 回日本臨床細胞学会秋季大会. 下関, 10 月. [日臨細胞会誌 2002; 41(増刊 2): 454]
- 14) 大村光浩, 梅澤 敬, 中島 研, 春間節子, 金網友木子, 山口 裕. Gastrointestinal stromal tumor の一例. 第 41 回日本臨床細胞学会秋季大会. 下関, 10 月. [日臨細胞会誌 2002; 41(Suppl. 2): 421]
- 15) 清川貴子. (要望講演) 小細胞癌の病理. 第 21 回日本臨床細胞学会東京支部学術集会. 東京, 6 月.
- 16) 金網友木子. 蛋白尿が先行し, 初回生検で著変無く 9 年後生検で FGS 様病変が認められた 1 例. 第 1 回腎臓病理組織診断研究会. 宇都宮, 1 月.
- 17) Fukunaga M, Ushigome S, Shinagawa T, Ishikawa E. Clinicopathologic study of low-grade fibromyxoid sarcoma. The 24th International Congress of International Academy of Pathology. Amsterdam, Oct. [Histopathology 2002; 41(suppl. 1): 152]
- 18) 遠藤泰彦, 菊地 泰, 羽野 寛. 膵内分泌腫瘍に合併した胆管消失症候群. 第 15 回日本病理学会関東支部学術集会, 第 112 回東京病理集談会. 東京, 6 月.
- 19) 金網友木子, 山口 裕. (Symposium) 腎コレステロール塞栓症 (Renal Cholesterol Embolism) 剖検例の臨床病理学的検討. 第 14 回腎と脂質研究会. 福岡, 2 月. [Ther Res 2002; 23(7): 31-2]

IV. 著 書

- 1) 清川貴子. ギナンドロプラストーマ[ほか]. 伊藤正

男, 井村裕夫, 高久史磨 編. 医学大辞典. 東京: 医学書院; 2002. p. 529 [ほか].

救 急 部

V. その他

- 1) 酒田昭彦. 肝改築過程についての三次元画像解析的検討—慢性肝炎コースにおける肝硬変の成り立ち—. 第13回和歌山 Research and IVR カンファレンス. 和歌山, 9月.
- 2) 酒田昭彦. 肺癌の病理診断について. 第4回臨床症例検討会. 東京, 2月.
- 3) 福永真治. 日本病理学会第3回海外派遣による香港病理事情の報告. 日病理会報 2003; 184: 7-10.
- 4) 岡 瑞穂, 東條克能, 武山 浩, 河上牧夫, 田嶋尚子. 甲状腺 抗甲状腺薬による治療中に巨大な多発性血栓を伴う甲状腺腫大をきたし, Plummer 病の組織像を呈した Besedow 病 (Marine-Lenhart 症候群) の1例. ホルモンと臨 2002; 50(夏季増刊): 60-3.
- 5) Fukunga M. (Guest speaker lecture South California University Medical School, Department of Pathology) Early partial hydatidiform mole. Clinicopathologic correlations. Charstone, Mar.

教授: 小川 武希 救急医学

助教授: 小山 勉 救急医学

研究概要

I. 救急部の概略

本院と柏病院において独立し部長を除く本院10名, 柏病院10名が出向兼任し, 臨床研究を行っている。

II. 教育

① 学生教育; 講義; ユニット「救急医学」を担う。他に創傷学, 外科学入門, 神経, 中毒の一部を担う。実習; 4年生のBLSのOSCE。5年生の救急医学臨床実習。6年生の選択実習。GKTからの留学生の臨床実習指導。日本体育大学実習学生への講義。

② 職員教育; BLSとACLSを含むCPR(心肺蘇生)の実習指導。

③ 救急救命士の臨床実習指導。

④ 地域学校保健士への講義。

III. 研究

わが国の頭部外傷データベースシステムの構築に向けて, 頭部外傷データベース検討委員会事務局(日本神経外傷学会)として継続し臨床研究を行っている。自動車事故における医学的・工学的共同研究。救急時の航空医療システムの検討。アルコールによる外傷の疫学的研究。ボクシング外傷の救急医療システムの検討。

IV. 臨床

本院では, プライマリ・ケアを含む救急医療体制を維持し充実させている。全診療科との有機的な連携の改善を図っている。東京都CCUネットワークに参画。柏病院では地域における3次救急を含む救急医療全般に専念している。消防庁救急指令センターに勤務(月1回担当)。港区救急業務連絡会議メンバー。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shigemori M, Yamaura A, Nagao S, Katayama Y, Sugiura K, Aruga T, Onuma T, Yamaki T, Ono J, Ogawa T, Tomita H, Shiohagi T, Tokutomi T, Kawamata T, Abe H, Yoshimoto T, Kirino T,

Hayakawa T, Omoto T, Fukui H. The Japanese Guidelines for the Management of Severe Head Injury. ICRAN 2002; 49-56.

- 2) 小川武希. 頭部外傷データバンク検討委員会報告-最終章. 神経外傷 2002; 25: 216.
- 3) 小川武希. 救急医療の新しい流れ-AHA ガイドライン 2000 を中心に. 耳鼻展望 2003; 46: 64-75.
- 4) 小川武希, 宿谷郁男, 奥野憲司. 内頸静脈球部酸素飽和度. Clin Neurosci 2002; 20: 1008-10.
- 5) 小川武希, 川又達朗, 坂本哲也, 小野純一, 徳富孝志, 中村紀夫. 頭部外傷データバンク検討委員会報告; 総括. 神経外傷 2002; 25: 117-33.
- 6) 小野純一, 川又達朗, 坂本哲也, 小川武希, 中村紀夫. 頭部外傷データバンクに登録された重症頭部外傷の検討-交通事故受傷例の分析. 神経外傷 2002; 25: 134-8.
- 7) 萩原栄一郎, 小川武希, 青木照明. 家族内発生をした病原菌 O157 感染性腸炎の 3 例-腹部単純 X 線所見の意義-. 日腹部救急医学会誌 2002; 22: 697-701.
- 8) 久保明子, 金井秀樹, 萩原栄一郎, 平沼浩一, 片山晃, 武田 聡, 柏木秀彦, 大橋元一郎, 安部 宏, 高松正視, 辻中真康, 松本孝嗣, 小川武希. 小腸と横行結腸が陥入した網嚢内ヘルニアの 1 例. 日救急医学会誌 2002; 23: 98-9.
- 9) 森 良博, 笠井督雄, 奥野憲司, 平沼浩一, 片山 晃. 結核性硬膜外膿瘍の 1 例. 日救急医学会誌 2002; 23: 174-5.
- 10) 大橋仁志, 小山 勉, 黒澤弘二, 川井三恵, 和田嵩文. 視床下部, 視交叉部のみに外傷性脳内出血を認めた 1 例. 日神救急研究会誌 2002; 15(1): 38-40.
- 11) 小山 勉. 柏病院 up-to-date: 救急室の増設について. 慈恵医大柏病医報 2003; 10(1): 84.

III. 学会発表

- 1) 小川武希. (講演) 頭部外傷データバンクについて. 金剛脳神経外科コロキウム 2002 年. 狭山(大阪), 6 月.
- 2) 小川武希 ほか. 本学における救急医学体制について. 第 61 回日本救急医学会総会. 札幌, 10 月.
- 3) Ogawa T. Traumatic Databank system in Japan. INTS. Philadelphia, Oct.
- 4) 小川武希. 新しい心肺脳蘇生の流れ. 東京慈恵会医科大学同窓会岩手支部総会. 盛岡, 12 月.
- 5) 小川武希, 奥野憲司. 救急処置の進め方. 産業医学専門講習会. 東京, 1 月.
- 6) 小川武希. (基調講演) 脳神経外科救急における今後の展開. 第 8 回日本脳神経外科救急学会. 大阪, 1 月.
- 7) 小川武希. 小児の脳外科救急. 葛飾区医師会小児科集団会. 東京, 3 月.
- 8) 小山照幸, 宮野佐年, 小川武希. 体位変換による脳

組織酸素飽和度の変化. 第 8 回日本脳代謝モニタリング学会. 東京, 7 月.

- 9) 奥野憲司, 高尾洋之, 大橋元一郎, 大槻穰治, 谷諭. プロボクシングにおける試合後の鼓膜温測定の意味. 第 7 回日本頭部顔面外傷研究会. 東京, 11 月.
- 10) 武田 聡, 柏木秀彦, 宮永 哲, 梶原秀俊, 萩原栄一郎, 桜井みのり, 志田敦男, 松原 修, 斎藤 敦, 佐々木和也, 片山 晃, 平沼浩一, 小川武希. 循環器疾患に対する心臓脂肪酸結合蛋白迅速測定キットによるスクリーニングの検討. 第 53 回日本救急医学会関東地方会. 千葉, 2 月.
- 11) 萩原栄一郎, 小川武希, 武田 聡, 平沼浩一, 片山晃. 真菌感染性胃潰瘍穿孔例の検討. 第 53 回日本救急医学会関東地方会. 千葉, 2 月.
- 12) 伊藤朝子, 桜井みのり, 平林万紀彦, 平沼浩一, 萩原栄一郎, 武田 聡, 宮永 哲, 志田敦男, 松原 修, 斎藤 敦, 佐々木和也, 片山 晃, 小川武希. 防水スプレー吸入により発症したと考えられる急性肺障害の一例. 第 53 回日本救急医学会関東地方会. 千葉, 2 月.
- 13) 松原 修, 平沼浩一, 片山 晃, 武田 聡, 萩原栄一郎, 小川武希. 当院における眼窩底吹き抜け骨折の臨床的特徴と治療内容. 第 8 回日本脳神経外科救急医学会. 大阪, 1 月.
- 14) 小川武希. (座長) 脳虚血. 第 52 回日本救急医学会関東地方会. 東京, 2 月.
- 15) 小川武希. (座長) 第 8 回日本脳代謝モニタリング学会. 東京, 7 月.
- 16) 小川武希. (座長) 感染症. 第 61 回日本脳神経外科学会総会. 松本, 10 月.
- 17) 小川武希. (座長) 重症頭部外傷. 第 25 回日本神経外傷学会. 東京, 3 月.
- 18) 小川武希. (座長) 補助的診断法を用いた脳死判定. 第 8 回日本脳神経外科救急学会. 大阪, 1 月.
- 19) 小川武希. (座長) 頭部外傷 (II). 第 53 回日本救急医学会関東地方会. 千葉, 2 月.
- 20) 小川武希. (座長) 慢性硬膜下血腫. 第 26 回日本神経外傷学会. 奈良, 3 月.
- 21) 山崎英規, 関口 明, 坂本健一, 園田和人, 長谷川浩, 中島利雄, 池田勝彦, 佐々木真弘, 小山 勉, 大橋一善. 過換気症候群と判断し房室ブロックを見逃した事例. 第 5 回千葉県救急医療研究会. 千葉, 4 月.
- 22) 大熊誠尚, 牛込琢朗, 薄葉輝之, 京田茂也, 佐野公司, 田村俊一, 内山 幹, 大橋一善, 小山 勉, 遠山洋一, 柳沢 暁, 柏木秀幸. 治療に苦渋した胆嚢十二指腸瘻, 胆石イレウスの一例. 第 5 回千葉県救急医療研究会. 千葉, 4 月.
- 23) 小山 勉, 大橋一善, 土肥美智子, 原田潤太, 阿部俊昭. (シンポジウム) PLDD による腰椎椎間板ヘルニアの長期予後. 第 17 回日本脊髄外科学会. 静岡, 6

- 月.
- 24) 三宅 亮, 三村秀毅, 大橋一善, 推津昌司, 木田吉城, 京田茂也, 薄葉輝之, 田村俊一, 小山 勉. 外傷性MLF 症候群の1例. 第26回成医会柏支部例会. 柏, 7月.
- 25) 中島紳太郎, 篠原寿彦, 大橋一善, 谷口 洋, 鳥巢勇一, 坪井一人, 丸島秀樹, 北里精一郎, 田村俊一, 小山 勉. 自然気胸の2例. 第27回成医会柏支部例会. 柏, 12月.
- 26) 田村英一郎, 坪井一人, 丸島秀樹, 篠原寿彦, 大橋一善, 小山 勉, 河原秀次郎. 脳性麻痺児に発症した原因不明の絞扼性イレウスに対し救急手術した1例. 第14回千葉 Critical Care Medicine 研究会. 千葉, 12月.
- 27) Koyama T. CT-guided PLDD for lumbar disk hernia. 画像ガイドによる治療研究会. 柏, 1月.
- 28) 高島伸之介, 大橋一善, 小山 勉, 小川武希, 阿部俊昭. 脳内・脳室内気脳症を呈した1例. 第17回千葉集中治療研究会. 千葉, 1月.
- 29) 丸島秀樹, 篠原寿彦, 坪井一人, 中島紳太郎, 大橋一善, 小山 勉. 自然血気胸によるショックに対して手術が有効であった2症例. 第53回日本救急医学会関東地方会. 千葉, 2月.
- 30) 山田 拓, 大塚由実, 宮村香代子, 東 吉志, 鈴木智毅, 日下雅文, 蓮田聡雄, 川井三恵, 清水光行, 小山勉, 望月正武. 当院の救急受診患者における循環器科対応症例の検討. 第30回日本救急医学会総会. 札幌, 10月.
- 31) 山田 拓, 大塚由実, 宮村香代子, 東 吉志, 鈴木智毅, 日下雅文, 蓮田聡雄, 川井三恵, 清水光行, 小山勉, 望月正武. 当院の救急患者における不整脈症例の検討. 第30回日本救急医学会総会. 札幌, 10月.
- 32) 山田 拓, 大塚由実, 宮村香代子, 東 吉志, 鈴木智毅, 日下雅文, 蓮田聡雄, 川井三恵, 清水光行, 小山勉, 望月正武. 当院の救急患者における不整脈症例と精神疾患関連薬剤との検討. 第30回日本救急医学会総会. 札幌, 10月.
- 33) 山田 拓, 大塚由実, 宮村香代子, 東 吉志, 鈴木智毅, 日下雅文, 蓮田聡雄, 川井三恵, 清水光行, 小山勉, 望月正武. 入院が必要な不安定狭心症, 急性心筋梗塞症例と帰宅可能な胸痛症例との比較検討. 第30回日本救急医学会総会. 札幌, 10月.

IV. 著 書

- 1) 小川武希. 緊急処置法. 青木照明 編. 臨床外科看護総論(系統看護学講座別巻1). 第8版. 東京: 医学書院; 2002. p. 138-55.
- 2) 小川武希, 伊藤正男, 井村裕夫, 高久史麿 編. 医学大辞典. 東京: 医学書院; 2003.

総合医科学研究センター

DNA 医学研究所

所長 大野典也

遺伝子治療研究部門

教授：衛藤 義勝 小児科学・先天代謝異常症・
遺伝子治療
助教授：大橋 十也 小児科学・先天代謝異常症・
遺伝子治療

研究概要

I. 遺伝病の細胞/遺伝子治療の開発

本年度もリゾゾーム蓄積症を対象としてモデルマウスを使用し治療法開発の検討を行った。本年度の進歩は (1) 昨年度は骨髄由来の間葉系幹細胞をムコ多糖症 VII 型のマウスの脳室内に移植することにより中枢病変が病理学的に完治することを報告したが、今年度は本治療法により神経機能的、特に記憶力を改善させることに成功した。(2) ヒト神経幹細胞を同モデルマウス脳室内に移植すると中枢神経病変が改善することは既に報告したが、今年度はそれら移植された細胞がアポトーシスによって減少して行くことが判明し、治療効果を継続させるためには、このアポトーシスのコントロールが重要であると思われた。(3) 中枢神経系の出生前治療に関する研究ではレトロウイルスベクターを用いて行った。アデノウイルスベクターに比べオリゴデンドロサイトにより効率よく遺伝子が導入可能であった。これは脱髄を起こすリゾゾーム蓄積症への治療法へ道を開くものであった。

II. 糖尿病の遺伝子細胞治療に関する研究

骨髄に由来する細胞が膵内分泌細胞へ分化・再生するかどうかを観察するため LacZ トランスジェニック・ラットの骨髄を糖尿病ラットに移植した。移植後の組織所見は骨髄由来細胞が膵導管系の前駆細胞になることで膵内分泌が再生することを示唆した。膵ベータ細胞内においてインスリン分泌機構に関与する新規蛋白 piccolo を同定した。これは cAMP/GEFII/Rab3a を介したインスリン分泌促

進系における Ca センサー分子であることを明らかにした。非内分泌細胞にインスリン遺伝子を導入し作製したインスリン産生細胞につき、MALDI/TOF, HPLC, 免疫アッセイ, Western blot 法免疫染色法, 電顕などにより検討を加えた。また細胞の分化と分泌能との関連を検討した。

III. Mosaic variegated aneuploidy type 1A (MVA1A) における早期姉妹染色分体分離のメカニズム

MVA1A は、染色体の分配到異常を認めるウィルムス腫瘍を合併する常染色体劣性遺伝病である。患者細胞の染色体分析では、様々な異数染色体と姉妹染色分体の早期分離が認められる。我々は本症の病態として紡錘糸形成チェックポイントの機能異常を報告してきた。

本年度の研究では、姉妹染色分体の分離がどのようなタイミングで起こるのかについて検討した。その結果患者由来の細胞では分裂中期一後期の開始よりかなり早い段階で姉妹染色分体の分離が起きることがわかった。また姉妹染色分体の分離と分裂後期開始の時期が解離していることより、本疾患では紡錘糸形成チェックポイント機能が完全に消失しているわけではないことがわかった。

IV. 呼吸器疾患の病態解析および遺伝子治療

1) わが国の嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) 患者における CFTR 遺伝子変異の解析を継続した。新たな症例は腭病変のない 17 歳女性。遺伝子解析の結果、エクソン 3 の R75X 変異とエクソン 7 の R347H 変異が検出され、これら 2 変異の複合ヘテロ接合体であることを明らかにした。

2) 日本人先天性両側性精管欠損症 (CBAVD) 患者 19 例における CFTR 遺伝子変異の解析の結果、7 アリルにコドン変異を見い出した。また 5T 変異が 11 アリルに存在するため、47% のアリル頻度で異常を呈し、少なくとも一方の CFTR 遺伝子に異常を有する症例が 58% に達することを証明し、CBAVD

がCFTR-関連疾患の一病型として矛盾しないことを確認した。

3) CFTR 遺伝子および蛋白発現とそのチャネル機能に対するマクロライド剤の直接間接作用の分子機序を解明中である。

4) コレラ毒素により ADP リボシル化した Gs \cdot を ADPRH が切り離すことを, wild ADPRH (活性型) 発現, mutant ADPRH (D54A/D55A; 不活性型) 発現, および ADPRH 非発現 HeLa 細胞株を樹立して証明した。

V. 腎炎の遺伝子治療法の開発

我々はこれまで造血幹細胞を用いた遺伝子導入法により実験腎炎の進行を抑制し得ることを報告してきた。今回ヒト臍帯血を造血幹細胞の起源として用い導入遺伝子を炎症糸球体に導入することが可能か検討した。ヒト臍帯血から CD34⁺ 細胞を得た後レトロウイルスを用いて HBG 遺伝子を導入した。この細胞を NOD/SCID マウスに移植しキメラマウスが作成した後糸球体の ICAM-1 発現を誘導したところ糸球体にヒト CD14⁺ 細胞が集簇し, 導入遺伝子を発現していた。さらにこの糸球体の HBG 蛋白の増加と生理活性の上昇が認められた。以上よりヒト臍帯血は炎症特異的遺伝子導入法において造血幹細胞の起源になりうる事が示された。

VI. 子宮内発育遅延 (IUGR) 胎盤における発現プロファイルの検討

Discordant twin のそれぞれの胎盤から RNA を抽出し, 9121 遺伝子の cDNA マイクロアレイを行い, IGFBP1 遺伝子および Follistatin like 3 遺伝子が IUGR 胎盤において 10 倍以上の高発現を呈した。さらに IUGR 症例群および週数が一致する正常発育症例群の胎盤組織を用い RT-PCR 法により両遺伝子の発現とも両群において明らかな変化を示した。この結果より IGF1, Activin の両シグナルパスウェイが IUGR の成因にきわめて密接に関与していることが示唆された。

「点検・評価」

2002 年度も引き続き, 様々な難病に対する治療法の開発を主に行った。大半の実験は疾患モデルマウスを用いて行い, 一定の成果を得た。我々の研究室の最終的な目的はヒトへの治療法を開発することであり, 今後はよりいっそう, 臨床応用を視野にいれた研究を行うことが重要と考えられた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Shen JS, Meng XL, Ohashi T, Eto Y. Adenovirus-mediated prenatal gene transfer to murine central nervous system. *Gene Ther* 2002; 9: 819-23.
- 2) Shen JS, Watabe K (Tokyo Metropolitan Inst Neurosci), Meng XL, Ida H, Ohashi T, Eto Y. Establishment and characterization of spontaneously immortalized Schwann cells from murine model of globoid cell leukodystrophy (twitcher). *J Neurosci Res* 2002; 68: 588-94.
- 3) Hakuba N¹⁾, Watabe K (Tokyo Metropolitan Inst Neurosci), Hyodo J¹⁾, Ohashi T, Eto Y, Taniguchi M¹⁾, Yang L¹⁾, Tanaka J¹⁾, Hata R¹⁾, Gyo K¹⁾ (¹Ehime Univ). Adenovirus-mediated overexpression of a gene prevents hearing loss and progressive inner hair cell loss after transient cochlear ischemia in gerbils. *Gene Ther* 2003; 10: 426-33.
- 4) Sakamoto T, Kawazoe Y¹⁾, Shen JS, Takeda Y (Tokyo Metropolitan Inst Gerontol), Arakawa Y (Univ Tokyo), Ogawa J¹⁾, Oyanagi K¹⁾, Ohashi T, Watanabe K, Inoue K, Eto Y, Watabe K¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Inst Neurosci). Adenoviral gene transfer of GDNF, BDNF and TGF beta 2, but not CNTF, cardiotrophin-1 or IGF1, protects injured adult motoneurons after facial nerve avulsion. *J Neurosci Res* 2003; 72: 54-64.
- 5) Uchida K, Kojima A, Morokawa N, Tanabe O, Anzai C, Kawakami M, Eto Y, Yoshimura K. Expression of progastrin-releasing peptide and gastrin-releasing peptide receptor mRNA transcripts in tumor cells in patients with small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 633-40.
- 6) Anzai C, Yoshimura K, Morokawa N, Okada H¹⁾, Kamidono S¹⁾ (¹Kobe Univ), Eto Y. High prevalence of mutations of the CFTR gene in Japanese individuals with congenital bilateral absence of the vas deferens. *J Cystic Fibrosis* 2003; 2: 14-8.
- 7) Nemoto M, Sasaki T, Deeb SS¹⁾, Fujimoto WY¹⁾, Tajima N (¹Univ Washington). Differential effect of PPARgamma2 variants in the development of type 2 diabetes between native Japanese and Japanese Americans. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57(2): 131-7.
- 8) Fujimoto K, Shibasaki T¹⁾, Yokoi N¹⁾, Kashima Y¹⁾, Matsumoto M¹⁾, Sasaki T, Tajima N, Iwanaga

- T¹, Seino S¹ (¹Chiba Univ). Piccolo, a Ca²⁺ sensor in pancreatic beta-cells. Involvement of cAMP-GEFII. Rim2. Piccolo complex in cAMP-dependent exocytosis. *J Biol Chem* 2002; 277(52): 50497-502.
- 9) Yokoo T, Ohashi T, Utsunomiya T, Okamoto A, Suzuki T, Shen JS, Tanaka T, Kawamura T, Hosoya T. Gene delivery using human cord blood-derived CD34+ cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice. *Kidney Int* 2003; 64(1): 102-9.
- 10) Meng XL, Shen J, Ohashi T, Maeda H, Kim SU (Univ British Columbia), Eto Y. Brain Transplantation of Genetically Engineered Human Neural Stem Cells Globally Corrects Brain Lesions in the Mucopolysaccharidosis VII Mouse. *J Neurosci Res* 2003; 74(2): 266-77.
- 11) 衛藤義勝, 大橋十也, 今井裕一, 厚東篤生, 松本義也, 宮武邦夫, 藤脇建久, 西美和, 岡山昭彦, 納光弘, 大和田操, 松尾清一, 両角國男, 重松秀一, 北川照男. ファブリー病患者に対する α -ガラクトシダーゼA補充療法が多施設臨床試験成績. *小児臨* 2003; 56(1): 133-43.
- 12) 石渡 巖, 平間正規, 三沢昭彦, 甫母瑞江, 岩崎稚子, 田部 宏, 舞床和洋, 岡本愛光, 落合和徳, 田中忠夫. 転移及び腎機能障害を伴う再発卵巣癌症例に効した Weekly-Paclitaxel (W-TXL) 療法. *日産婦東京会誌* 2002; 51: 179-83.
- 13) 岩崎稚子, 三沢昭彦, 石渡 巖, 矢内原臨, 齋藤絵美, 高倉 聡, 山田恭輔, 岡本愛光, 磯西成治, 落合和徳, 田中忠夫. 巨大卵巣転移をきたした混合型子宮頸癌の一例. *日産婦東京会誌* 2002; 51: 487-91.

II. 総 説

- 1) Yokoo T, Kawamura T. Gene therapy for glomerulonephritis using bone marrow stem cells. *Clin Exp Nephrol* 2002; 6: 190-4.
- 2) Yokoo T. Inflamed site-specific delivery of bone marrow derived cells carrying IL-1Ra. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl. 9): 91-3.
- 3) 衛藤義勝. 先天性代謝異常症. *医事新報* 2002; 4062: 43-9.
- 4) 大橋十也. 先天代謝異常症-31 ロイコジストロフィー 小児疾患診療のための病態生理 2. *小児内科* 2003; 35(増刊号): 451-4.
- 5) 吉村邦彦. DPBの治療反応性とCFTR遺伝子変異. *Ther Res* 2002; 23(9): 1825-8.
- 6) 岡本愛光, 高野浩邦, 高倉 聡, 磯西成治, 田中忠夫, 落合和徳. 卵巣癌の取り扱い Update 上皮性卵巣癌の遺伝子変化とその臨床応用への展望. *日婦腫瘍*

会誌 2002; 20(1): 47-58.

- 7) 岡本愛光, 山本佳津恵, 齊藤美里, 磯西成治, 大竹康之, 落合和徳, 田中忠夫. 卵巣癌の抗がん剤耐性化機構に関する遺伝子. *Oncol Chemother* 2002; 17: 261-4.

III. 学会発表

- 1) 大橋十也. ライソゾーム病の細胞・遺伝子治療. 第75回生化学学会. 京都, 10月.
- 2) Eto Y. リソゾーム病の細胞治療・遺伝子治療. 米国 NIH セミナー. Washington, DC, May.
- 3) Eto Y. Gene therapy in twitcher mice. Fifth Annual Meeting of American Society of Gene Therapy. Boston, June.
- 4) Eto Y. Cell therapy/gene therapy in neurogenetic disease. 9th International Child Neurology Congress. Beijing, Sept.
- 5) Eto Y. Cell therapy/gene therapy in neurogenetic disease. China-Japan Medical Conference 2002. Beijing, Nov.
- 6) 櫻井 謙, 飯塚佐代子, 沈 勁松, 大橋十也, 衛藤義勝. ムコ多糖症 VII (MPS VII) の骨髄間葉系幹細胞を用いた治療法の開発. 第1回日本再生医療学会. 京都, 4月.
- 7) Shen JS, Meng XL, Ohashi T, Eto Y. Gene transfer to CNS by intrauterine administration of adenovirus. The 9th International child Neurology Congress. Beijing, Sept.
- 8) Meng XL, Shen JS, Ohashi T, Kim SU (Univ British Columbia), Eto Y. Gene Therapy to murine MPS VII by human neural stem cells transplantation. The 9th International Child Neurology Congress. Beijing, Sept.
- 9) Yoshimura K, Iizuka S, Anzai C, Aoki K, Tai H, Suzuki R, Eto Y. Combination of homozygous T1086I mutation and polymorphic 125C in the CFTR gene caused severe respiratory manifestations in Japanese siblings with cystic fibrosis. American Thoracic Society 2002 International Conference. Atlanta, May.
- 10) Yoshimura K. CFTR gene mutations in Japanese individuals with diffuse panbronchiolitis. WHO/ICF(M)A/CFTHN Meeting on Molecular Genetic Epidemiology of CF. Genoa, June.
- 11) Yoshimura K. Cystic fibrosis and CFTR gene mutations in Japan. WHO/ICF(M)A/CFTHN Meeting on Molecular Genetic Epidemiology of CF. Genoa, June.
- 12) 佐々木敬. 糖尿病の遺伝子治療. 第6回内分泌病理

- 学会。東京，10月。
- 13) 根本昌実，佐々木敬，酒井亨子，山前浩一郎，藤本啓，衛藤義勝，田嶋尚子。半透膜チャンバーを用いた糖尿病の細胞治療に関する基礎的検討。第45回日本糖尿病学会学術集会。東京，5月。[糖尿病2002；45(suppl. 2)：165]
- 14) 酒井亨子，佐々木敬，根本昌実，山前浩一郎，藤本啓，衛藤義勝，田嶋尚子。間葉系前駆細胞の分化が導入した human insulin 遺伝子発現と insulin に及ぼす影響。第45回日本糖尿病学会学術集会。東京，5月。[糖尿病2002；45(suppl. 2)：165]
- 15) Okamoto A, Tanaka T. (Workshop) Application of Laser capture microdissection to cDNA microarray. 8th meeting of International Federation of Placenta Associations. Melbourne, Oct.
- 16) 岡本愛光，遠藤尚江，新家 秀，杉浦健太郎，小澤真帆，川口里恵，森裕紀子，大浦訓章，秋山芳晃，田中忠夫。子宮内胎児発育遅延 (IUGR) 胎盤の発現プロフィールの検討。第10回日本胎盤学会学術集会。福岡，11月。
- 17) Okamoto A. (Invited) Clinical experience of weekly paclitaxel and carboplatin in ovarian cancer as a first line chemotherapy. 2nd Investigators meeting for gynecologic cancer Bangkok. Bangkok, Jan.
- 18) 横尾 隆。骨髓幹細胞を用いた腎疾患の遺伝子治療。第81回東京腎生理集談会。東京，6月。
- 19) 横尾 隆。骨髓幹細胞を用いた糸球体腎炎治療法の開発。第45回日本腎臓学会学術総会。大阪，5月。
- 20) Yokoo T, Utsunomiya T, Suzuki T, Shen JS, Kawamura T, Hosoya T. Gene delivery using human cord blood-derived CD34+ cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice. 7th Research Forum on Progressive Renal Diseases. Nagoya, Feb.
- 田保世 ほか編。Annual Review 呼吸器 2003。東京：中外医学社；2003。p. 128-36.

IV. 著 書

- 1) 衛藤義勝。先天性甲状腺機能低下症。亀山正邦 ほか編。今日の治療指針。第5版。東京：医学書院；2002。p. 883.
- 2) 衛藤義勝。先天性代謝異常症。亀山正邦 ほか編。今日の治療指針。第5版。東京：医学書院；2002。p. 1742-4.
- 3) 衛藤義勝。先天代謝異常。亀山正邦 ほか編。今日の治療指針。第5版。東京：医学書院；2002。p. 1742-4.
- 4) 衛藤義勝。先天性脂質代謝異常症。杉本恒明 ほか編。内科学。第8版。東京：朝倉書店；2003。p. 1776-9.
- 5) 吉村邦彦。日本人における CFTR の遺伝子多型。太

悪性腫瘍治療研究部門

教授：大野 典也	悪性腫瘍の遺伝子細胞療法 (兼任)
助教授：銭谷 幹男	肝臓病学・肝疾患の細胞生 物学
助教授：山田 順子	血液学・分子腫瘍学
講師：本間 定	腫瘍免疫学・肝臓病学
講師：菊池 哲郎	脳腫瘍の治療・分子生物学

研究概要

I. 樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた腫瘍免疫療法の基礎的検討

家族性大腸腺腫症 (FAP) の原因遺伝子 APC に異常を有する APC1309 マウスは生後 3 週より多数の腫瘍が発生するが、APC1309 マウス腫瘍由来の T-tumor 細胞と樹状細胞の融合細胞を投与しておくことで腫瘍の発生進展が抑制される。さらに IL-12 併用投与で腫瘍縮小効果も認められるが、この抗腫瘍効果に細胞性免疫は関与していなかった。このマウス血清より精製した IgG が、*in vitro* で直接 T-tumor 細胞を障害することからこの系では液性免疫の関与が示唆された。BNL 肝癌細胞と樹状細胞の融合細胞と IL-12 の併用投与も、移植 BNL 肝癌に対して治療効果を示す。このとき、抗 CD4 抗体の投与で治療効果が阻止されること、免疫マウス脾細胞の BNL に対する細胞障害活性が CD4+細胞の除去、または抗 MHC class II 抗体の投与により抑制されることから、CD4+細胞障害性 T リンパ球が効果細胞であることを明らかにした。一方、グリオーマ細胞と樹状細胞との融合細胞をマウス脳腫瘍モデルに接種すると、CD8+細胞、NK 細胞が作用し生存期間を延長させることができる。一般に樹状細胞は CD40 を介して成熟化する。そこで、この CD40Ligand をグリオーマ細胞に遺伝子導入し、この細胞を用いたワクチン療法を検討中である。

II. 樹状細胞と高分化型肝癌細胞の融合細胞による自己免疫性肝炎モデルマウスの作製

高分化型肝癌細胞 Hepa1-6 細胞と樹状細胞の融合細胞と IL-12 を併用投与すると肝特異的な炎症反応が誘発されることから、Hepa1-6 と肝細胞の共通抗原に対する免疫反応の誘導が肝炎をおこす可能性を示してきた。この炎症反応は抗インターフェロン- γ (IFN- γ) 抗体の投与により強く抑制されたが、肝細胞を障害する CTL 誘導は影響を受けな

かった。従って、この肝炎モデルでは IL-12 から誘導された IFN- γ が肝細胞の接着分子・ケモカインの発現を増強し炎症反応を惹起すると考えられる。

III. 樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた腫瘍免疫療法の臨床的検討

本年度は融合細胞/IL-12 併用による特異的免疫療法を脳腫瘍 7 例、大腸癌 1 例、卵巣癌 2 例、皮膚癌 4 例に対して施行した。また、融合細胞単独による治療も乳癌、胃癌、肝細胞癌、肺癌、甲状腺癌、子宮癌に対して行った。治療に関連した有害事象は認めなかった。保存リンパ球、血清を用いた免疫的パラメーターを解析中である。

IV. 抗腫瘍薬・放射線照射による細胞障害・細胞周期への影響

白血病細胞にトポイソメラーゼ II 阻害剤エトポシドを作用させると c-Myc が低下し p21^{CIP1/WAF1} が増加する。c-Myc 過剰発現細胞では p21 が誘導されない。そこで、c-Myc が直接 p21 の転写に関与しているか、p21 遺伝子プロモーター (-203 to +67; GC rich で複数の Sp1 部位を含む) をレポーター遺伝子上流に組み込み、c-Myc 発現プラスミドとコトランスフェクションさせ検討した。エトポシド投与後 c-Myc 発現系ではレポーター活性の上昇が抑制された。この逆相関は c-Myc によるアポトーシス誘導のひとつの機序とも考えられる。p21 による治療効果修飾の可能性について検討中である。

V. 樹状細胞を用いた新規抗腫瘍免疫療法の開発

β カテニンは、E カドヘリンの裏打ち蛋白として細胞の接着を制御しているとともに、canonical Wnt pathway においては、Wnt シグナルのキーマディエーターとして機能している。ヒトの様々な癌で β カテニン遺伝子変異が検出されているが、その大半はタンパク分解に関係するリン酸化部位に生じ、変異 β カテニン蛋白が細胞質や核に蓄積する原因となる。また、メラノーマではアミノ酸置換変異 β カテニン (S37F) 分子に対する CTL の誘導が報告されている。これらの点に注目し、 β カテニンを腫瘍免疫療法の分子標的として捉え、樹状細胞を用いた新規抗腫瘍免疫療法の開発に着手した。始めに、ヒトで検出される変異型の β カテニンを発現する plasmid を 6 種類作成し、293 細胞での発現を確認した。次に、樹状細胞への遺伝子導入を試みたが発現効率が低く、改善方法を検討した。また、繊維芽細胞に β カテニン plasmid を導入し樹状細胞と融

合わせマウスに投与し腫瘍免疫を誘導する方法について検討している。

「点検・評価」

2002年春、新築まもない大学1号館へ移転し研究所全体が一箇所にまとまった。実験動物施設・RI研究施設へのアクセスも向上し、研究体制は一段と充実した。また、12階の悪性腫瘍治療研究部門内には細胞療法のためのP2施設が完備した。この培養室は現行研究のみならず、今後の細胞療法臨床研究を実施する設備であり効率的運営に努める。現在、われわれは臨床研究として「樹状細胞と腫瘍細胞の融合細胞を用いた腫瘍特異的免疫療法」を実施している。第一の研究として融合細胞の皮下投与による治療を、第二に「悪性腫瘍に対する樹状細胞/腫瘍細胞との融合細胞とrhIL-12(遺伝子組換えヒトインターロイキン12)併用特異的免疫療法の効果と安全性に関する研究」を行っており、後者には平成13年度19症例・今年度14症例が登録された。この研究は、脳腫瘍・乳癌・大腸癌・卵巣癌・皮膚癌の進行期症例を対象としており、多科との連携も重要である。

基礎研究として肝癌・消化器癌・脳腫瘍モデルについて検討を進めてきたが、系により賦活される免疫担当細胞が異なり、免疫反応の多様性を痛感させられる。実験動物で観察される抗腫瘍効果をどのように臨床に役立てるか、腫瘍による特徴・主要組織適合性・抗体産生とできた抗体の機能などを考慮して臨床効果に繋がる工夫が必要である。この一環として β カテニンを用いて具体的な腫瘍抗原の同定を試みている。特に、変異型のみが腫瘍抗原として機能することが証明できれば、特異性からも貴重な成果となる。抗腫瘍薬・放射線照射による細胞障害の研究では標的を絞ることができまとめることができた。

研究部門として学内外の研究者との交流が重要であるが、大学1号館に移転後、人的交流が疎になってしまった傾向がある。セキュリティと開放性のバランスを考慮しつつ、研究課題での積極的意見交換のために現状以上の場を設定することが必要かもしれない。当部門の第一の使命は研究成果を挙げることにある。研究所の改組・部門の設立から7年を経過した。固定化を回避し科学の進歩を臨床に還元する目標を到達するために、各自が、そして部門としても内外に発展していかねばならない。そのためには組織としての具体的目標設定など体制作りを見直す時を迎えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kitamura T¹⁾, Kawamori T¹⁾, Uchiya N¹⁾, Ito M, Noda T¹⁾, Matsuura M (Mitsubishi Pharma Corp), Sugimura T¹⁾, Wakabashi K¹⁾ (¹Natl Cancer Cent Res Inst). Inhibitory effects of mofezolac, a cyclooxygenase-1 selective inhibitor, on intestinal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1463-6.
- 2) Gallagher RCJ, Hay T¹⁾, Maniel V¹⁾, Naughton C¹⁾, Anderson TJ¹⁾, Shibata H²⁾, Ito M, Clevers H, Noda T²⁾ (²Natl Cancer Cent Res Inst), Snadom OJ¹⁾, Mason JO¹⁾, Clarke AR¹⁾ (¹Cardif Univ). Inactivation of Apc perturbs mammary development, but only directly results in acanthoma in the context of Tcf-1 deficiency. *Oncogene* 2002; 21: 6446-57.
- 3) Kikuchi T, Akasaki Y, Abe T, Ohno T. Intratumoral injection of dendritic and irradiated glioma cells induces anti-tumor effects in a mouse brain tumor model. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 424-30.
- 4) Kikuchi T, Abe T, Ohno T. Effects of glioma cells on maturation of dendritic cells. *J Neurooncol* 2002; 58: 125-8.
- 5) Kikuchi T, Ohno N, Ohno T. Maturation of dendritic cells induced by Candida beta-D-glucan. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 1503-8.
- 6) Horiguchi-Yamada J, Fukumi S, Saito S, Nakayama R, Iwase S, Yamada H. DNA topoisomerase II inhibitor, etoposide, induces p21WAF1/CIP1 through down-regulation of c-Myc in K562 cells. *Anticancer Res* 2002; 22: 3827-32.
- 7) Sekikawa T, Takahara S, Kawano T, Nakada S, Ito K, Iwase S, Yamada H, Kobayashi M, Horiguchi-Yamada J. No VH somatic hypermutation was detected in B-cells of a patient with macroglobulinemia due to splenic marginal zone lymphoma. *Int J Hematol* 2002; 76: 453-9.
- 8) 菊池哲郎, 赤崎安晴, 本間 定, 阿部俊昭, 大野典也. 悪性神経こう腫に対する樹状-腫瘍融合細胞を用いた免疫療法. *Neuro-Oncology* 2002; 11: 123-7.

II. 総 説

- 1) 菊池哲郎, 脳腫瘍, 特に悪性神経こう腫における免疫回避機序と免疫療法. *Bio Clin* 2002; 17: 323-7.

III. 学会発表

- 1) 菊池哲郎, 赤崎安晴, 常喜達裕, 阿部俊昭, 大野典

也。再発神経こう腫に対する樹状細胞とインターロイキン 12 を用いた免疫療法。第 24 回ニューロオンコロジーの会。東京、12 月。

- 2) 武田有啓, 岡本友好, 柴 浩明, 二川康郎, 武内孝介, 中村純太, 本間 定, 青木照明. 担癌マウスにおける免疫能の評価。第 102 回日本外科学会定期学術集会。京都, 4 月。
- 3) 本間 定, 入江正紀, 込田英夫, 大野典也, 戸田剛太郎. 樹状細胞ワクチンにより誘導される肝癌に対する抗腫瘍免疫のエフェクター機構。第 38 回日本肝臓学会総会。大阪, 6 月。[肝臓 2002: 43(Suppl. 1): A64]
- 4) 本間 定, 玉城成雄, 戸田剛太郎. 樹状細胞により介在される肝細胞と肝癌細胞の免疫的クロストーク。第 13 回日本樹状細胞研究会。岡山, 7 月。
- 5) 込田英夫, 入江正紀, 本間 定, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. 肝癌発症モデルマウスにおける肝癌細胞融合樹状細胞の肝癌の抑制効果とその抗腫瘍免疫機序の検討。第 6 回基盤的癌免疫療法研究会総会。久留米, 7 月。
- 6) 本間 定, 込田英夫, 戸田剛太郎. 癌細胞-樹状細胞融合細胞による肝癌抑制。第 10 回箱根肝臓シンポジウム。箱根, 7 月。
- 7) 武田有啓, 本間 定, 岡本友好, 大野典也. 担癌マウス由来未熟樹状細胞の癌ワクチンとしての有効性。第 61 回日本癌学会総会。東京, 10 月。[日癌会 61 回総会記 2002: 351]
- 8) 本間 定, 大野典也, 戸田剛太郎. 樹状細胞と癌細胞の融合細胞ワクチンにより誘導される抗腫瘍免疫のエフェクター機構。第 61 回日本癌学会総会。東京, 10 月。[日癌会 61 回総会記 2002: 130]
- 9) 原 栄一(埼玉県立がんセ), 本間 定, 大野典也. 免疫治療を目指したヒト卵巣がんと子宮がんの初代培養。第 61 回日本癌学会総会。東京, 10 月。[日癌会 61 回総会記 2002: 463]
- 10) 飯沼敏朗, 本間 定, 伊藤正紀, 野田哲生(癌研究会細胞生物部), 大野典也, 戸田剛太郎. 家族性大腸腺腫症モデルマウスにおける樹状細胞ワクチンによる抗腫瘍抗体の誘導。第 61 回日本癌学会総会。東京, 10 月。[日癌会 61 回総会記 2002: 461]
- 11) 込田英夫, 入江正紀, 本間 定, 銭谷幹男, 大野典也, 戸田剛太郎. 肝癌発症モデルマウスにおける樹状細胞ワクチンの肝癌発生予防効果とその機序。第 61 回日本癌学会総会。東京, 10 月。[日癌会 61 回総会記 2002: 180]
- 12) 飯沼敏朗, 本間 定, 戸田剛太郎. 家族性大腸腺腫症に対する抗体療法の可能性。第 44 回日本消化器病学会大会。横浜, 10 月。[日消化器病会誌 2002; 99 (Suppl): A453]
- 13) 本間 定, 込田英夫, 戸田剛太郎. 樹状細胞ワクチ

ンによる肝癌の抑制とその免疫学的機序。第 6 回日本肝臓学会大会。横浜, 10 月。[肝臓 2002; 43(Suppl. 2): A328]

IV. 著 書

- 1) 菊池哲郎. 樹状細胞療法. 高倉公朋 監修. 脳腫瘍の最新医療. 東京: 先端医療技術研究所; 2003. p. 55-9.
- 2) 菊池哲郎. サイトカイン療法. 高倉公朋 監修. 脳腫瘍の最新医療. 東京: 先端医療技術研究所; 2003. p. 140-2.

分子遺伝学研究部門

部長・助教授：山田 尚 分子腫瘍学

研究概要

I. 細胞増殖制御機構と疾病

細胞増殖および細胞死の制御機構を解明することは疾患の病因解明や治療法の開発上、極めて重要な点である。そこで、細胞周期やアポトーシスに関連した遺伝子が病態や治療に伴う修飾によってどのような動態を呈するかを中心に研究を進めた。

1. 細胞増殖および細胞死

糸球体メサンギウム細胞の増殖は多くの場合糸球体疾患の本質を成している。どうやら、その増殖は自己制御を受けているようである。メサンギウム細胞の増殖は細胞表面より剝離するガングリオシドによって自己抑制を受けるが、その程度は細胞死の誘導状況下では亢進している。この機構はメサンギウム細胞の自己制御機構の1つであろう。

2. 転写因子 E2F1 は G1 期から S 期への誘導に必要な転写因子であり増殖に重要な働きを担っている。しかし、この転写因子は同時に細胞死を誘導する。E2F1 によるアポトーシスの誘導機構は不明であったが、我々はその機構を明らかにした。E2F1 は Apaf-1 を誘導し、caspase-9 を活性化する。このときにミトコンドリアよりの cytochrome c の放出は起きていないので caspase-9 の活性化は Apaf-1 の過剰産生によるものであろう。

II. 遺伝子不安定性と DNA 損傷に関する研究

1. 染色体異常は悪性腫瘍発生の重要な要素である。テロメアは染色体末端を構成する DNA・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有している。その短縮は染色体の融合を起し、染色体の断裂等の異常につながる。そこで、テロメア長の維持につながる酵素 (hTERT) を細胞に導入し、テロメラーゼ活性を増強させた細胞を作成した。この細胞が DNA 傷害に対してどのような性質を示すかを検討した。本細胞は二重鎖 DNA 損傷を惹起する抗腫瘍薬に対しては抵抗性を有することが判明した。このことはテロメア、テロメラーゼが二重鎖 DNA 傷害の修復に関連することを示唆している。テロメア・テロメラーゼを標的にすることは薬剤耐性を克服することになる可能性もあり、研究を進めている。

2. p21^{CIP1} は細胞周期の抑制遺伝子であるが、細

胞の生死にも関係すると考えられている。Etoposide は二重鎖 DNA 断裂を引き起こし、細胞死を誘導する。このとき p21^{CIP1} と c-Myc の発現は逆相関をしているが、これは p21^{CIP1} の発現を c-Myc が抑制していることに起因していることを明らかにした。p21^{CIP1} はある状況下では細胞死を抑制するように働く可能性があり、p21^{CIP1} の制御機構を解明し、殺細胞効果との関連を研究している。

III. 分子生物学的悪性腫瘍の診断

1. 乳がんの微小転移は臨床上、極めて重要な問題である。我々は、手術時の乳がん患者骨髄に微小転移が存在するかを分子生物学的な方法で検討した。また、臨床結果と比較検討し、本法がリンパ節転移のない患者の再発予想に役立つ結果を得た。

2. 悪性リンパ腫の診断は分子生物学的病因に基づいてなされようとしている。我々は、B 細胞の免疫グロブリン可変領域の超体細胞突然変異の有無に注目して疾患の亜分類を行うことを研究している。同一の診断カテゴリーでも治療に対する反応は多様であり、新たな疾患カテゴリーを超体細胞変異の有無から確立することができるかもしれないと考えている。

「点検・評価」

I. 点検

1. 研究の現状

研究課題は細胞増殖・細胞死および分化の制御である。これらの生物学的現象を理解し、疾病の原因および治療法を解明・開発することを最終目標としている。今年度もこれらのテーマに関連して基礎から臨床に及ぶ成果を出すことができた。

2. 学内への貢献

DNA シーケンシングおよびジーンチップ解析、さらに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。それぞれの依頼件数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。

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。学部学生に対しては、講義に加えて研究室配属および選択実習を通して十分に教育を行うことができた。

II. 評価

今年度も研究・教育・学内委託業務の各分野において十分な成果を得ることができたと考えている。さらに、今年度は臨床的研究も行うことができた。し

かし、我々の研究部が貢献できる分野は他にも多いと考えられる。研究実験セミナーの開催など、新たな取り組みを通して教員の要望にこたえたいと考える。また、一段と高い質を求めて、積極的に国内外の多くの研究者・医師と接点を保ち、最新医学を発信できるように努めたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Akiyama M, Yamada O¹⁾, Kanda N (Tokyo Univ Agriculture), Akita S, Kawano T, Ohno T, Mizoguchi H¹⁾ (Tokyo Women's Med Coll), Eto Y, Anderson KC (Dana Farber Cancer Inst), Yamada H. Telomerase overexpression in K562 leukemia cells protects against apoptosis by serum deprivation and double-stranded DNA break inducing agents, but not against DNA synthesis inhibitors. *Cancer Lett* 2002; 178: 187-97.
- 2) Furukawa Y¹⁾, Nishimura N¹⁾, Satoh M¹⁾, Endo H¹⁾, Iwase S, Yamada H, Matsuda M¹⁾, Kano Y (Tochigi Cancer Cent), Nakamura M¹⁾ (Jichi Med Sch). Apaf-1 is a mediator of E2F-1-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 39760-8.
- 3) Horiguchi-Yamada J, Fukumi S, Saito S, Nakayama R, Iwase S, Yamada H. DNA topoisomerase II inhibitor, etoposide, induces p21WAF1/CIP1 through downregulation of c-Myc in K562 cells. *Anticancer Res* 2002; 22: 3827-32.
- 4) Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kawamura T, Kikuchi T, Hosoya T, Ohno T, Yamada H. Shedding of growth suppressive gangliosides from glomerular mesangial cells undergoing apoptosis. *Kidney Int* 2003; 63(3): 936-46.
- 5) Nogi H, Takeyama H, Uchida K, Agata T, Horiguchi-Yamada J, Yamada H. Detection of MUC1 and Keratin 19 mRNAs in the bone marrow by quantitative RT-PCR predicts the risk of distant metastasis in breast cancer patients. *Breast cancer* 2003; 10: 74-81.
- 6) Sekikawa T, Takahara S, Kawano T, Nakada S, Ito K, Iwase S, Yamada H, Kobayashi M, Horiguchi-Yamada J. No VH somatic hypermutation was detected in B cells of a patient with macroglobulinemia due to splenic marginal zone lymphoma. *Int J Hematol* 2002; 76: 453-9.

II. 総説

- 1) 山田 尚. 血液疾患関連のボーダーラインの異常値を見た時. *成人病と生活習慣病* 2002; 32(12): 1607-

11.

III. 学会発表

- 1) 河野 毅, 岩瀬さつき, 山田順子, 古川雄祐 (自治医大), 加納康彦 (栃木がんセンター), 山田 尚. STI571 による K562 細胞の赤芽球系への分化とシグナル伝達に関連. 第 64 回日本血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2002; 43(8): 152]
- 2) 岩瀬さつき, 関川哲明, 荒川泰弘, 山崎泰範, 山田順子, 山田 尚, 小林正之. 骨髓異形性症候群の妊娠 3 例. 第 44 回日本臨床血液学会総会. 横浜, 9 月. [臨血 2002; 43(8): 419]
- 3) 河野 毅, 山田順子, 古川雄祐 (自治医大), 加納康彦 (栃木がんセンター), 岩瀬さつき, 山田 尚. K562 細胞における STI571 およびトリコスタチン A 併用によるアポトーシス増強効果の検討. 第 61 回日本癌学会総会. 東京, 10 月. [Jpn J Cancer Res 2002; 93 (Suppl): 427]

分子免疫学研究部門

助教授：斎藤 三郎 免疫学・アレルギー学
講師：大野 裕治 免疫薬理学
(兼任)
講師：黒坂大太郎 臨床免疫学
(兼任)

研究概要

I. Th2 サイトカイン発現の調節機構

ヘルパーT細胞の分化は、抗原提示細胞からのプレサイトカインによって運命付けられる。抗原提示細胞から分泌されたIL-12は、Th1細胞への分化を強く促すことはよく知られている。しかしながら、Th2細胞への分化に関与するプレサイトカインについては、詳細な解析はなされていない。*In vitro*ではIL-4の存在下でTh2細胞が分化誘導されるが、*in vivo*においてこのIL-4がどこから供給されているのか不明であり、最初からIL-4が存在すると考えるのも無理がある。そこで、Th2細胞の分化に与えるプレサイトカインとしてIL-1について検討した。

ICE (IL-1 β -converting enzyme) KOマウスは、IL-1 β ばかりかIL-1 α の産生も減少しているマウスである。ICEKOマウス胸腺細胞における抗CD3抗体刺激後のIL-4産生は、wild mouse (C57BL/6)に比較して著しく抑制されていた。また、IL-4転写調節因子であるGATA-3、c-Mafの発現も抑制されていた。IL-1の存在下でICEKOマウス胸腺細胞を4日間前培養し、抗CD3抗体で刺激すると、IL-4の産生が強く認められた。また、GATA-3の発現誘導も認められた。IL-4産生能が低いSJMマウス胸腺細胞をIL-1の存在下あるいはIL-1+IL-12の存在下で前培養し抗CD3抗体で刺激すると、前者と比較して後者においてIL-4の産生およびGATA-3の発現が抑制されていた。

ヘルパーT細胞の分化誘導は、抗原提示細胞からのプレサイトカイン、IL-12およびIL-1によって調節されていると考えられた。

II. スギ花粉症に対する免疫療法

1) スギ花粉症に対するペプチド療法の効果を大型哺乳類の自然発症スギ花粉症ニホンザルで検討した。ペプチド投与群でアナフィラキシーショックなどの副作用は認められず、投与したペプチドに対してトレランスが誘導されていた。

2) 連結ペプチドのトレランス誘導能を検討した。3連結ペプチドは、T細胞増殖活性から抗原性を保持していること、さらに経口投与によりCry j 1とCry j 2に対する免疫寛容が誘導されることが判明した。

3) スギ花粉アレルギー特異的T細胞の動態をTh2細胞の表面マーカーであるCRTH2と細胞内Th2サイトカインを指標にして、CpGを含むオリゴDNA存在下で培養すると、スギ花粉特異的Th2細胞数の減少およびIFN- γ 産生の増強が認められた。

4) マウスにCry j 1発現組換え米を経口摂取させ、Cry j 1に対する免疫応答能を解析した。組換え米の経口摂取によりT細胞、IgEレベルにおいて免疫応答能が抑制されることが判明した。

「点検・評価」

免疫の基礎研究として免疫応答の調節機構の解明を、応用研究としてスギ花粉症に対する治療法の開発および自己免疫疾患の病態ならびに治療法の開発を進めている。免疫応答を調節する新規遺伝子およびその蛋白質の機能が明らかになりつつある。内分泌および神経系による免疫の調節機構についても研究を進めているが、突破口が未だ見出せずにいる。

応用研究では、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、ペプチド療法の安全性および投与したペプチドに対しトレランスが誘導されていることが、大型哺乳類であるスギ花粉症ニホンザルで明らかになった。SLE患者末梢血単核球におけるテロメラーゼ活性とテロメア長を測定した結果、健康人と有意な差異が認められ、病態を考える上で重要な所見と考えられた。アレルギー誘導関節リウマチ発症マウスにおいて、血管新生抑制薬であるエンドスタチンが発症を抑制することが観察された。

本年度も研究量に対して得られる成果が少なく、いかに効率よく研究を進めるかが課題として残った。

研究業績

I. 原著論文

1) Yoshitomi T, Hirahara K, Kwaguchi K, Serizawa N, Taniguchi Y, Saito S, Sakaguchi M, Inouye S, Shiraishi A. Three T-cell determinants of Cry j 1 and Cry j 2, the major Japanese cedar pollen antigens, retain their immunogenicity and tolerogenicity in a linked peptide. *Immunology*

2002; 107(4): 517-22.

- 2) Masuda K, Sakaguchi M, Saito S, DeBoer DJ, Yamashita K, Hasegawa A, Ohno A, Tsujimoto H. Seasonal atopic dermatitis in dogs sensitive to a major allergen of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *Vet Dermatol* 2002; 13(1): 53-9.

II. 総 説

- 1) 斎藤三郎. 免疫療法の将来. *内科* 2003; 91(2): 322-25.

III. 学会発表

- 1) 黒坂大太郎, 吉田 健, 横山 徹, 安田 淳, 金月 勇, 大林 豊, 山田昭夫, 斎藤三郎, 山口典子. マウスコラーゲン関節炎に対する endostatin の効果. 第 46 回日本リウマチ学会総会. 神戸, 4月.
- 2) 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田 淳, 横山 徹, 金月 勇, 斎藤三郎, 城 謙輔, 山口典子, 山田昭夫. マウスコラーゲン関節炎に対するエンドスタチンの効果. 第 23 回日本炎症・再生医学会. 東京, 7月.
- 3) 池島(片岡)宏子, 湯浅茂樹. アストログリアサブセットの選別およびその機能解析. 第 25 回日本神経科学学会. 東京, 7月.
- 4) 斎藤三郎. (シンポジウム)「スギ花粉症 予防および治療研究の最前線」T細胞エピトープを用いたペプチド療法とワクチンの開発. 第 52 回日本アレルギー学会総会. 横浜, 11月.
- 5) Ikeshima-Kataoka H, Yuasa S. Selective ablation of an astroglial subset by toxic gene expression driven by tenascin promoter. 32th Society for Neuroscience Annual Meeting. Orlando, Nov.
- 6) 池島(片岡)宏子, 斎藤三郎, 湯浅茂樹. TN ノックアウトマウスにおけるアストログリアの機能解析. 第 25 回日本分子生物学会. 横浜, 12月.
- 7) 斎藤三郎, 大野裕治, 池島宏子, 鳥山欽哉¹⁾, 岩崎杏²⁾(¹⁾東北大, 井手武(奈良医大). スギ花粉アレルギーを発現した組み換えイネを用いた免疫療法. 第 32 回日本免疫学会総会. 東京, 12月.
- 8) 安田 淳, 黒坂大太郎, 吉田 健, 安田千穂, 金月 勇, 横山 徹, 斎藤三郎, 山田昭夫. SLE 患者における末梢血単核球細胞のテロメア・テロメラーゼ活性の解析. 第 32 回日本免疫学会総会. 東京, 12月.

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・
(兼任) 分子生物学
講師: 幡場 良明 微細形態学・細胞生物学
講師: 小幡 徹 内分泌生化学・分析化学
講師: 佐々木博之 微細形態学・細胞生物学

研究概要

I. 脾臓の末梢循環流床の構造的解析

動物の種類によって構造や発達の程度に可成りの相違が認められる各種哺乳動物の脾臓の立体微細構築に関する比較解剖学的研究の一環として霊長目真猿類に分類されるリスザル (*Saimiri sciureus*) の脾臓の末梢循環流床の構造的特徴を走査電顕で検索した。

動・静脈圧灌流固定されたリスザルの脾臓は英組織が既報の原猿類のツパイと同様に非常に良く発達して、白脾髄の周囲と脾索域に多数存在するのが特徴的であった。

英組織の中央を貫く英毛細血管の内皮細胞は紡錘形で血管内腔に突出し、内皮細胞間には小孔が英網腔に開いており、この小孔より滲出したと思われる赤血球や血小板が英網腔に認められた。英組織の周囲は有孔性隔壁で囲まれていた。

白脾髄は1~数層の細網細胞と細網繊維から成る有窓板状の隔壁(septum)によって赤脾髄との境界に存在する濾胞周辺帯と区切られていた。辺縁洞(marginal sinus)は既報のツパイやニホンザルと同様に認められなかった。赤脾髄は同種のニホンザルと比べ脾洞(splenic sinus)の発達が悪い為、相対的に脾索域が広く(脾洞間距離が長い)、散在性に認められた脾洞内壁の被覆細胞と脾洞壁の窓状構造(stomata)は大部分が不規則な配列を示す未分化型のもの(ツパイ)と一部それらが比較的規則的な配列を示す分化型のもの(ニホンザル)とが認められた事から、既報の齧歯類や食肉類のように同種においても脾洞の発達と脾洞壁の構造分化の進行が推測された。

脾索細網織の網工にはマクロファージ様の細胞が多数認められ、一部にはこの細胞が赤血球を貪食している像が認められた。

脾索内毛細血管末端部の大部分は漏斗状あるいは管状を呈し、脾索細網織に連続に移行して開放性に終わるのが認められた。この開放状況は開放端から脾洞壁までの隔りがある為、同種のニホンザルと

は異なり、原猿類のツパイと同様に構造のみならず機能の上からも開放循環を呈するものと解釈された。

現在、リスザルに熱帯熱マラリア原虫を感染させ脾腫を起こさせる予備実験としてネズミマラリアを検討中である。

II. 内因性マリファナ様物質の生化学

内因性マリファナ様物質の1つである Arachidonyl Ethanolamide (アナンダミド; AEA) 及び 2-Arachidonyl Glycerol (2-AG) は覚醒作用以外にも様々な作用を持つ内因性物質である。しかし今までの HPLC による測定法に限界があり感染症の異常高値以外すべて測定感度以下であった。そのため感染におけるこれら内因性マリファナ様物質のより詳細な検討や感染以外の疾患に対する関連を研究することは不可能であった。類似化合物のプロスタノイドを測定した実績を踏まえ、同様に GCMS (ガスクロマト質量分析装置) を用いて、この内因性マリファナ様物質の一斉分析法を確立した。また各種疾患と内因性マリファナ様物質との関連を明らかにするため、基礎となる正常人の血中濃度といくつかの動物種において測定した。

また実際に臨床の現場で使用される血液浄化カラム中の内因性マリファナ様物質の定量を行い、カラム使用の適性を評価した。

III. 細胞間接着装置タイトジャンクションの機能解析

タイトジャンクション (TJ) 構成分子の機能やそのシグナル伝達や制御における TJ 裏打ち蛋白質の機能を追求することは、細胞接着のシグナルがどのようにして上皮細胞の形成と崩壊や有害な異物との反応を制御しているかという新しい概念に到達できるのではないかと考え、一貫して TJ の機能と構造の研究プロジェクトを推進してきた。02 年度も、昨年度に引き続き、TJ 機能解析を行った。

実際には、(1) GFP 融合タンパク質発現・観察技術を用いて上皮細胞および内皮細胞における TJ ストランドの動的解析、(2) これまで用いてきたクローニン 1 (c1n1)-GFP は ZO-1 等の裏打ちタンパク質をリクルートする事ができないため、裏打ち分子による TJ 動態の制御に関しては不明であった。そこで、特に新しい試みとして、c1n1-GFP の C 末に ZO-1 が結合可能な C 末細胞内領域を追加したコンストラクトを作製し、マウス繊維芽細胞 (c1n1-GFP-C/L) およびイヌ腎尿細管由来上皮細胞

(c1n1-GFP-C/MDCK) における stable transformant を作成し、その動的解析を試みた。ZO-1 のリクルートを免疫蛍光染色法により確認したところ、c1n1-GFP-C/L および c1n1-GFP-C/MDCK において TJ 様構造には ZO-1 がリクルートされていることが確認できた。さらに、c1n1-GFP-C/MDCK では内因性 occludin および claudin-2 とも共局在している事も確認された。これらの細胞を用いて蛍光顕微鏡による time-lapse 観察を行ったところ、ストランドの末端と側面や側面と側面といった方式で離合し、短時間の間にも良く動くという結果が得られた。(3) 京都大学大学院医学研究科 田承一郎教授との共同研究により、claudin ファミリーおよびその周辺蛋白質などのジーンターゲットングを行っており、引き続きノックアウトマウス作製とそのフェノタイプ解析を行った。本年度はクローニン 5 種とその他 5 種のノックアウトマウスが完成した。現在、各 KO マウスについてフェノタイプ解析を行っている。

「点検・評価」

1. 今回の研究は入手が困難な真猿類のリスザルについて、東大(農)応用免疫研との共同研究で、リスザルの脾臓は同種のヒト、ニホンザルの特徴と既報のツパイなどの原猿類の特徴の両方を持っているという系統発生的な見地からみても極めて興味深い所見が得られたと評価している。

将来的にはこのリスザルで熱帯熱マラリアの感染実験を行う予定だが、現在は、その予備実験としてネズミマラリアの感染実験の解析を行っている。

2. TJ 裏打ちタンパク質が結合できるアミノ酸配列位置に GFP を挿入した c1n1-GFP 強制発現 L 細胞が完成に至ったことは、今後強力な TJ 機能解析ツールになるものと評価している。得られた結果については、迅速に学術雑誌等に公表するよう努力したい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sasaki H, Matsui C¹⁾, Furuse K²⁾, Mimori-Kiyose Y¹⁾ (¹KAN Res Inst), Furuse M²⁾, Tsukita S²⁾ (²Kyoto Univ). Dynamic behavior of paired claudin strands with in apposing plasma membranes. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(7): 3971-6.
- 2) Hamazaki Y¹⁾, Itoh M¹⁾, Sasaki H, Furuse M¹⁾, Tsukita S¹⁾ (¹Kyoto Univ Sch Med). Multi-PDZ-

Multi-PDZ-containing protein 1 (MUPP1) is concentrated at tight junctions through its possible interaction with claudin-1 and junctional adhesion molecule (JAM). *J Biol Chem* 2002; 277: 455-61.

- 3) Morita K¹⁾, Furuse M¹⁾, Yoshida Y¹⁾, Itoh M¹⁾, Sasaki H, Tsukita S¹⁾, Miyachi Y¹⁾ (¹Kyoto Univ Sch Med). Molecular architecture of tight junctions of periderm differs from that of the maculae occludentes of epidermis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 1073-9.
- 4) Nakada J, Ito H, Furuta N, Oishi Y, Yamaguchi Y, Matsuura T, Hataba Y, Nagamori S. Ultrastructure of human pheochromocytoma cells cultured for long periods. *Med Electron Microsc* 2002; 35: 53-9.
- 5) 小林雅夫, 関根 広, 鈴木昭彦, 大山典明, 幡場良明. 高線量率血管内照射による傷害家兎血管の狭窄抑制に関する実験的研究. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 2002; 13: 221-8.

II. 総 説

- 1) Obata T. Strategy and principle of simultaneous analysis of prostanoids with gas chromatography/mass spectrometry/selected ion monitoring. *Analytica Chimica Acta* 2002; 465: 379-93.

III. 学会発表

- 1) 鳥海和弘, 堀口 徹¹⁾, 小幡 徹, 加瀬陽一¹⁾(¹富士市立中央病院), 加藤尚彦, 谷藤泰正. 血中アナンダマイドの正常値について. 日本麻酔科学学会第 49 回大会. 福岡, 4 月.
- 2) 桜井淑男, 堀口 徹(富士市立中央病院), 小幡 徹, 中山昌明, 山本裕康, 谷藤泰正. 術後侵襲, 感染時の血中アナンダマイド濃度の変化について. 日本麻酔科学学会第 49 回大会. 福岡, 4 月.
- 3) 佐々木博之. (シンポジウム)細胞間結合の分子生物学. 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 18 回学術講演会. 大宮, 4 月.
- 4) 松原佳穂¹⁾, 竹内勝一¹⁾(¹カン研究所), 佐々木博之. 凍結置換法と post-embedding 免疫電顕法を用いた線虫 (*C. elegans*) の観察. 医学生物学電子顕微鏡技術学会第 18 回学術講演会. 大宮, 4 月.
- 5) 幡場良明, 大橋十也. β -グルクロニダーゼ欠損マウスの遺伝子治療における組織学的検討. 日本電子顕微鏡学会第 58 回学術講演会. 大阪, 5 月. [*Electron Microsc* 2002; 37(Suppl); 262]
- 6) 松井千幸¹⁾, 古瀬幹夫²⁾, 古瀬京子¹⁾(¹カン研究所), 月田承一郎²⁾(²京大), 佐々木博之. 蛍光退色回復法 (FRAP: fluorescence recovery after photobleach-

ing) を用いたタイトジャンクションストランドネットワークの動的解析. 日本電子顕微鏡学会第 58 回学術講演会. 大阪, 5 月.

- 7) 古瀬京子 (カン研究所), 古瀬幹夫¹⁾, 月田承一郎¹⁾(¹京大), 佐々木博之. クローディンを強制発現させた繊維芽細胞に形成される TJ ストランドの形態解析. 日本電子顕微鏡学会第 58 回学術講演会. 大阪, 5 月.
- 8) 小幡 徹, 桜井淑男, 谷藤泰正, 堀口 徹(富士見病院). 臨床試料中の内因性カンナビノイド (アナンダミド及び 2-AG) 一斉分析. 第 27 回日本医用マスペクトル学会. 久留米, 9 月.
- 9) 小幡 徹, 曾我まゆ子, 永倉俊和(用賀アレルギークリニック). 抗酸化栄養補助食品摂取によって体内酸化レベルを下げることができるか?. 第 75 回日本生化学会. 京都, 10 月.
- 10) 松井千幸(カン研究所), 佐々木博之. クローディン 1/GFP 強制発現培養繊維芽細胞を用いたタイトジャンクションストランドネットワークの動的観察. 成医会総会. 東京, 10 月.
- 11) 北尻真一郎¹⁾, 福本兼久¹⁾, 菊池正二郎¹⁾, 秦 正樹(カン研究所), 佐々木博之, 伊藤壽一¹⁾, 月田早智子¹⁾, 月田承一郎¹⁾(¹京大). ラディキシンノックアウトマウスにおける不動毛不全と難聴. 第 25 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 12) 後藤慎平¹⁾, 古瀬京子²⁾, 佐々木博之, 古瀬幹夫¹⁾, 月田承一郎¹⁾(¹京大, ²カン研究所). タイトジャンクションストランド形成における PDZ 含有裏打ち蛋白質の役割. 第 25 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12 月.
- 13) 小幡 徹, 桜井淑男, 鹿瀬陽一, 鳥海和弘, 加藤尚彦, 中山昌明, 山本裕康, 堀口 徹(富士市立中央病院), 谷藤泰正. ガスクロマト質量分析法による臨床試料中の内因性カンナビノイド及びイソプロスタナー一斉分析の検討. 第 7 回エンドトキシン血症救命治療研究会. 大阪, 1 月.
- 14) 加瀬陽一, 岩井健一, 岡本靖久, 斉藤敬太, 安井 豊, 根津武彦, 谷藤泰正, 小幡 徹, 桜井淑男, 堀口 徹(富士市立中央病院), 西田英明. PMX 前後での内因性カンナビノイドと血行動態. 第 7 回エンドトキシン血症救命治療研究会シンポジウム. 大阪, 1 月.
- 15) 幡場良明. 凍結割断法. 日本顕微鏡学会関東支部第 27 回講演会. 東京, 3 月. [講演会予稿集 第 27 回: 95-8]

IV. 著 書

- 1) Obata T, Nakano Y, Looareesuwan S, Ohtomo H, Aikawa M. Oxygen and Life: Prostaglandin spectrum in falciparum malaria patients. *Excerpta Medica ICS*, 2002.

V. その他

- 1) 清末優子(カン研究所), 佐々木博之, 月田承一郎(京大). (エーザイ(株)出願) 特許出願 変異型 APC 発現アフリカツメガエル培養細胞株. 対象国: 日本. 特開 2002-241487 号. 2002 年 8 月.
- 2) 清末優子(カン研究所), 佐々木博之, 月田承一郎(京大). (エーザイ(株)出願) 特許出願 変異型 APC 発現アフリカツメガエル培養細胞株. 対象国: 日本. 特開 2002-24148 号. 2002 年 8 月.

神経科学研究部・神経病理学研究室

- 教授: 田中 順一 神経病理学 (変性疾患・腫瘍・脳血管障害・先天性疾患)
- 講師: 福田 隆浩 神経病理学 (神経毒物・変性疾患・腫瘍・先天性疾患の臨床病理・実験病理・分子病理)・神経内科学

研究概要

I. 出産後に尿崩症・汎下垂体機能低下症を発症以降, 意識障害・脱力発作を繰り返し, 末期に小脳失調・複視を呈した 46 歳女性剖検例

目的: リンパ球性漏斗神経下垂体炎および左側の乳頭体, 無名質, 嗅内野, 扁桃体, 海馬, 海馬傍回, 後頭側頭回, 中脳橋蓋を中心にした神経細胞脱落, 反応性アストロサイトとミクログリアの増生を認めた症例を報告する。

症例: 死亡時 46 歳女性。家族歴および既往歴に特記すべき疾患なし。29 歳時に第 2 子出産後体重減少が著しく, 30 歳時口渇多尿を認め, 尿崩症と診断された後は, デスマプレッシンにてコントロール良好であった。31 歳時閉経。32 歳時 GHRH, LHRH, TRH 刺激に対する下垂体機能低下と頭部 CT で下垂体茎腫大を認めた。34 歳より睡眠発作が現れ, 徐々に頻度が増加。43 歳頃より週に 1 回程度 3~4 分持続する全身脱力発作が出現。46 歳の 3 月にめまい, 次いで失調性歩行が出現。MRI で中脳から左側側頭葉内側部に T₂WI で高信号領域を認めた。PSL 30 mg/日投与のみで症状軽快。4 月, 嘔吐, 頭痛, 四肢間代性痙攣にて入院。CRP 9.1 mg/dl, CSF-CC 32/3 であり, 睡眠時無呼吸を認めた。病変は左前頭葉白質まで拡大し, 新たに右前頭葉白質病変を MRI で認めた。5 月に体温 40 度, 血圧低下, 意識状態悪化, CRP 17 mg/dl, Na 179 mEq/l を認めたが補液と抗生剤投与で改善。7 月に左前頭葉白質高信号領域を生検。mild gliosis のみで特異的所見に乏しく確定診断不能。8 月より複視, 右眼球外転位となり, 左に強い水平性眼振が 9 月に出現。月 2 回の頻度で意識障害 (1-4 日持続) が出現。MRI では前述の病変萎縮に加え橋を中心とした脳幹に T₂WI 高信号域が存在。

転院時身体所見 (46 歳の 9 月): 口腔内アフタ・陰部潰瘍なし。

神経学的所見: 意識は変動。頸部硬直なし。左眼

の視力低下。瞳孔不同(左軽度縮瞳)。左眼優位 opso-clonus 様運動。対光反射減弱。眼球運動評価不能。鼻唇溝左右差なし。笑った時に左口角下垂。咽頭反射減弱。口蓋垂右偏位。挺舌正中。舌萎縮あり。筋トーン正常。不随意運動なし。筋萎縮なし。深部腱反射亢進。左手掌下顎反射以外の病的反射陰性。知覚の明らかな異常なし。

検査: Hb 9.1 g/dl 以外, 血算・生化学・凝固検査に明らかな異常なし。抗下垂体抗体, ANA, LE, ANCA, RF, 抗 DNA, RNP, 抗 sm 抗体, 抗 SS-A・SS-B 抗体, CL-BLGPI, lysozyme は陰性。TSH, FT3, FT4, LH, FSH, GH, Estrogen は低値。CEA 11.2 と CA19-9 114.2 は増加。髄液は無色透明。細胞数 3.3×10^6 /l, 蛋白質 80 mg/dl, 糖 80 mg/dl, IgG Index 1.21, 培養陰性。

経過: 転院時の右肺塞栓症を抗凝固療法にて治療するも, 尿路感染症・呼吸器感染症を繰り返した。電解質コントロール困難で, 意識レベル低下。ARDS・腎不全が進行し, 12月永眠。

病理所見: 下垂体機能不全(下垂体漏斗と後葉にリンパ球浸潤。系統的内分泌系の萎縮), 両側気管支肺炎, 網内系賦活(骨髄と脾の赤血球貪食組織球増加)。

神経病理所見: 脳重量 1,155 g。硬膜・くも膜は保持。左側の乳頭体, 無名質, 嗅内野, 扁桃体, 海馬, 海馬傍回, 後頭側頭回, 中脳橋被蓋に神経細胞や軸索・髄鞘が高度に脱落し, 反応性アストロサイトおよびミクログリアが増生, 血管周囲リンパ球浸潤を認め萎縮。上記部位周囲および右側の視床内側, 視床下部, 乳頭体に程度は軽い, 同様の所見を認めた。血管壁は肥厚ヒアリン化するもリンパ球浸潤なし。封入体なし。橋以下皮質脊髓路に二次変性。他に, 右半卵円中心陳旧性梗塞, 左上前頭回皮質下新鮮出血および左中前頭回から左側坐核に到達する術創が存在。

考察: 本症例の特徴は, lymphocytic infundibuloneurohypophysitis に microgliomatosis あるいは hemophagocytic lymphohistiocytosis 類似の病態が加わっている点である。このような症例の報告はなく, 貴重な症例と考え報告した。

II. 慢性型成人 T 細胞白血病 (ATL) における進行性多巣性白質脳症 (PML) の臨床神経病理学的検討

目的: PML の神経症状で発症した ATL を経験したので文献的検討を加えて報告する。

対象・方法: 症例は死亡時 47 歳男性で, 全経過 7

カ月。臨床神経病理学的に検討した。

結果: 失計算と書字障害にて発症。急速に記憶障害, 観念失行, 運動性失語, そして失外套症候群の状態に進行。血液中抗 HTLV1 抗体及び HTLV1 pX 領域 PCR が陽性, 異型 T 細胞が存在し ATL と診断。経過中, 頭部 MRI にて白質に多巣性病変が進行し, 髄液中に調節領域変異型 JC Virus を認め PML と診断。神経病理学的に白質の巣状脱髄病変にグリア細胞核内封入体と奇異な星状膠細胞が多発。In situ hybridization にて JC Virus DNA を核内に認めた。

結論: 慢性型 ATL において, 初発症状として PML 症状を認めることは稀で貴重な症例と考えられた。

III. 神経細胞核内封入体病 (NIHID) の核内封入体と small ubiquitin modifier-1 (SUMO-1) との関係

目的: Ubiquitin の motif protein, small ubiquitin modifier-1 (SUMO-1) は様々な蛋白に結合し, 蛋白の細胞内分布, 機能を修飾することが知られている。ポリグルタミン変異を有する遺伝性脊髄小脳失調症 (SCA) の小径の核内封入体 (NII) に局在する promyelocytic leukemia protein (PML) もその 1 つで, SUMO 化に伴い細胞内分布が変化することが知られている。今回我々は SUMO および PML と核内封入体との関係を明らかにすることを目的として以下の研究を行った。

方法: ホルマリン固定後パラフィン包埋された NIHID 症例の延髄を対象として ubiquitin, SUMO-1, PML に対する抗体による免疫染色を行った。また, 各種抗体による蛍光二重染色を行い, 共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察し各蛋白の封入体内での分布を調べた。

結果: NIHID の核内封入体は SUMO-1, PML とともに陽性であった。PML はポリグルタミン変異を有する SCA 同様, 小径の封入体に局在することが明らかになった。また SUMO-1 は大径および小径双方の封入体に局在し, PML とは異なる分布を示した。

考察: NIHID の核内封入体の PML 染色性はこれまで報告した SCA の NII と同様であることから, 封入体形成に関わる PML の役割は両者で共通している可能性が考えられる。PML は SUMO-1 により修飾をうけることが知られているが, SUMO-1 と PML の局在は必ずしも一致しなかったことから, SUMO 化された PML 以外の蛋白もしくはは

SUMO-1 そのものがこれらの封入体形成に関与することが考えられる。

「点検・評価」

1) 日本神経病理学会総会での検討では、類似疾患を経験した情報はなく、類似した症例報告もない。現時点で、明確な診断を付けることが出来ない症例報告である。今後の類似疾患との比較対照が容易になるよう、詳細な臨床記録と病理所見を報告してある。

2) 慢性型成人 T 細胞白血病に進行性多巣性白質脳症が起こりうると想像することは容易であるが、現実にはその報告は少ない。調節領域変異型 JC ウイルスの存在が進行性多巣性白質脳症の発症に関与しており、今回経験した症例は、これまで報告のある免疫不全に合併する進行性多巣性白質脳症で知られている JCV 調節領域変異とは異なっていた。今後の類似疾患との比較対照が容易になるよう、詳細な臨床記録と分子病理所見を報告してある。

3) ubiquitin 化された核内封入体と ubiquitin motif protein との関連を示した新しい知見である。今後、核内および細胞質内に形成される ubiquitin 化封入体と ubiquitin motif protein との関係を更に調べていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fukuda T, Takahashi J, Tanaka J. Visual hallucination and thalamic inclusions in Parkinson's disease. *Movement disorders. Movement Dis* 2002; 17(Suppl. 5) : S126.
- 2) Takahashi J, Fujigasaki H, Zander C, El Hachimi KH, Stevanin G, Durr A, Lebre AS, Yvert G, Trottier Y, The H, Hauw JJ, Duyckaerts C, Brice A. Two populations of neuronal intranuclear inclusions in SCA7 differ in size and promyelocytic leukaemia protein content. *Brain* 2002; 125(7) : 1534-43.
- 3) Torii I, Morikawa S, Tanaka J, Takahashi J. An autopsy case of Pena-Shokeir syndrome: severe retardation of skeletal muscle development compared with neuronal abnormalities. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21 : 467-76.
- 4) Uchihara T, Tanaka J, Funata N, Arai K, Hattori T. Influences of intranuclear inclusion on nuclear size-morphometric study on pontine neurons of neuronal intranuclear inclusion disease cases. *Acta Neuropathol* 2003; 105 : 103-8.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩, 吉岡雅行, 田中順一, 井上聖啓. 出産後に尿崩症・汎下垂体機能低下症を発症以降, 意識障害・脱力発作を繰り返し, 末期に小脳失調・複視を呈した 46 歳女性剖検例. 第 43 回日本神経病理学会総会. 東京, 5 月. [*Neuropathology* 2002; 22(Suppl) : 193]
- 2) 高橋純子, 藤ヶ崎浩人, 内原俊記, 岩淵 潔, 田中順一, El Hachimi KH, Bruni AC, Trottier Y, de The H, Duyckaerts C, Hauw JJ, Brice A. ポリグルタミン病における核内封入体形成過程, 特に PML との関係. 第 43 回日本神経病理学会総会. 東京, 5 月. [*Neuropathology* 2002; 22(Suppl) : 237]
- 3) 福田隆浩, 田村洋平, 田中順一, 井上聖啓. 慢性型成人 T 細胞白血病 (ATL) における進行性多巣性白質脳症 (PML) の臨床神経病理学的検討. 第 43 回日本神経学会. 札幌, 5 月.
- 4) 高橋純子, 藤ヶ崎浩人, 田中順一, Durr A, Yvert G, Hauw JJ, Duyckaerts C, Brice A. Ataxin-7 の細胞内局在の検討. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月.
- 5) 藤ヶ崎浩人, 高橋純子, Lebre AS, Stevanin G, Durr A, Brice A. Tet-Off system を利用した SCA7 細胞モデル. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌, 5 月.
- 6) Lebre AS, Takahashi J, Fujigasaki H, Duyckaerts C, Camonis JH, Brice A. Ataxin-7, the gene product involved in Spinocerebellar ataxina-7, interacts with Sprouty-1 and 2: the Cbl-associated protein connection. 30th annual meeting of European Society of Human Genetics. Strasbourg, May.
- 7) Fukuda T, Takahashi J, Tanaka J. Visual hallucination and thalamic inclusions in Parkinson's disease. The 7th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Miami, Nov. [*Movement Dis* 2002; 17 (Suppl) : 126]

神経科学研究部・神経生理学研究室

助教授：加藤 總夫(室長) 神経生理学

研究概要

I. 中枢神経系シナプス伝達制御機構に関する研究

1. 延髄孤束核神経回路プリン受容体の機能的役割とその分子細胞機構に関する研究

内臓性1次求心情報の中継・統合核である孤束核は、細胞外ATP活性化カチオンチャンネル(P2X受容体)の高発現、神経刺激による細胞外へのATP放出、およびATP類縁体微量投与による生理応答が実証されている数少ない神経核であり、その応答の分子機構の解明は細胞死や低酸素への中枢性自律応答を理解する上で必須である。本年度も、脳スライスにおけるシナプス電流のパッチクランプ記録を中心として、孤束核ネットワークにおけるプリン受容体群に関する下記の重要な新事実を証明し報告した。

1) 孤束核シナプス前P2X受容体の活性化によって、電位依存性ナトリウムチャンネル遮断下に観察される微小興奮性シナプス後電流(mEPSC)の頻度増加とともに高振幅mEPSCが発生する事実をすでに報告したが、今年度、低振幅mEPSCと高振幅mEPSCのカルシウム依存性がまったく異なる事実を証明した。低振幅mEPSCは、カルシウム流入非依存的な自発的開口放出によって生じる単一小胞放出に起因するのに対し、高振幅mEPSCは、カルシウム依存性同期的複小胞放出に起因する可能性を示した。これは、細胞外のATP濃度上昇がシナプス前P2X受容体チャンネル分子機構を介して活動電位依存的放出と同等の同期的放出を起こしうることを意味しており、脳内シナプス伝達におけるまったく新しいシナプス前機構として驚くべき発見である。

2) 一次求心性線維である孤束からのグルタミン酸放出に関与するシナプス前電位依存性カルシウムチャンネルを特異的遮断薬を用いて同定した。活動電位依存的放出には、電位依存性カルシウムチャンネルのうち、L型が約6.5%、N型が約45.4%、P/Q型が約11.1%、これら以外が約51.6%関与していることを明らかにした。この結果は、N型チャンネルの抑制によって孤束核自律神経反射のゲインが半減することを意味しており、抗高血圧薬としてのカルシウムチャンネルブロッカーの中枢作用を考える上で極めて重要な所見である。しかし、さらに重要な発見は、自

発的活動電位非依存的放出が、各種カルシウムチャンネル遮断薬の影響をほとんど受けないばかりか、細胞外カルシウム除去下にも存続した事実である。これは電位依存性カルシウムチャンネルからのカルシウム流入によって開口放出が生じるとする教科書的な機構では説明のつかない重要な発見である(内科(循環器)講座との共同研究)。

3) N型カルシウムチャンネル α サブユニット(CaV2.2)ノックアウトマウスは高血圧および圧受容器反射異常を示す。ノックアウトマウスにおける圧受容器反射異常の細胞機構としての孤束核からのグルタミン酸放出の異常をスライスパッチクランプ法により検討した。ノックアウト動物においては、通常、N型カルシウムチャンネルを標的分子とするGタンパク共役型受容体活性化によるシナプス伝達制御が著しく減弱している事実を見出した(岡崎国立共同研究機構生理学研究所との共同研究)。

4) 孤束核ネットワークの小型二次ニューロンはグルタミン作動性興奮性ニューロンとGABA作動性抑制性ニューロンから構成される。これらのニューロンを電気生理学的な性質から弁別する方法を確立するため、GABAを合成するGAD67酵素遺伝子にenhanced green fluorescent protein(GFP)を導入したGAD67-GFPマウスを用い、興奮性ならびに抑制性ニューロンからの弁別的記録を行い、両者の電気生理学的性質の差異を解明した。また、両者に対するシナプス前P2X受容体活性化の影響の差異を検討したところ、シナプス前P2X受容体活性化によるグルタミン酸放出は、興奮性ニューロンに収斂するシナプスにおいて有意に高率で生じることが明らかになった(岡崎国立共同研究機構生理学研究所との共同研究)。

5) 麻酔下ウサギから横隔神経遠心性発射を記録し、肺伸張受容器反射に及ぼすPPADS孤束核微量注入の影響を検討した。孤束核内P2X受容体の遮断による吸息促進応答の特異的抑制は、注入側迷走神経刺激に対してのみ生ずる事実を見出した(薬理学講座第2との共同研究)。

2. 海馬ネットワーク・シナプス伝達におけるプリン受容体の機能に関する研究

海馬神経細胞の興奮性に及ぼす細胞外プリン体の影響を検討した。細胞外ATP濃度の上昇は、海馬CA3錐体細胞シナプスにおけるグルタミン酸およびGABA放出を、それぞれ、興奮性シナプス前アデノシン受容体活性化を介して抑制、および、抑制性介在ニューロンP2X受容体活性化を介して促進することを証明した。細胞外ATP濃度の局所的異常

上昇がこれら二重のメカニズムを介して海馬 CA3 錐体細胞の興奮性を抑えるという機構を解明し報告した。

3. 痛覚情報ネットワークにおけるシナプス伝達制御機構の解明

難治性神経性疼痛の発現機構の解明を目標として、一次求心路、痛覚情報処理ネットワーク、および、視床投射路をすべて含む三叉神経脊髄路核水平断スライスを開発し、本標本を用いてコリン受容体による痛覚情報ネットワーク内シナプス伝達の修飾機構を解析し報告した（麻酔科学講座との共同研究）。

II. 中枢神経系ニューロンの機能的分化に関する再生医学的研究

成熟動物の脳における神経新生機構を解明するため、神経幹細胞マーカーである nestin と GFP を共発現するトランスジェニック・マウスから海馬スライスを作成して歯状回神経幹細胞からの膜電流の記録を行った。Nestin 陽性細胞が、電気生理学的膜特性、形態、およびタンパク発現パターンに基づき 2 群に大別される事実を示し、ニューロン前駆細胞が機能的神経細胞としての発現形を獲得する初期過程に関する仮説を提唱した（東京大学大学院先端生命科学研・東京大学医学部生理学との共同研究）。

III. 神経疾患発症の病態生理学的過程の解明と治療法の開発に関する基礎的研究

1. 運動神経軸索損傷による神経細胞変性の機序に関する病態生理学的研究

運動神経軸索損傷が細胞体近傍へのマイクログリア凝集や運動神経細胞死を誘発する機構を解明するため、幼若ラット顔面神経を茎乳突孔のレベルで一側性に切断し、顔面神経運動ニューロンに収束するシナプス入力および膜特性を解析したところ、切断 1 日後に、切断側特異的な興奮性シナプス入力の増大が起きる事実を見出した。これは、切断後の膜特性の変化よりも早期に起こり、このようなシナプス入力の変化が、放出されたグルタミン酸や ATP の蓄積を招き、神経細胞死やマイクログリアの活性化と凝集を誘発する可能性を示した（整形外科科学講座との共同研究）。

2. 軸索損傷によるイオンチャネル発現制御に関する研究

軸索損傷に伴う機能的イオンチャネル発現の変化に関与する分子機構の解明は、外傷によって引き起こされる神経細胞変性機序を理解するうえで必須で

ある。迷走神経頸部切断後、迷走神経背側核細胞体の P2X 受容体発現量およびパターンが大きく変化すること、さらに、機能的な P2X 受容体による受容体電流の相対的増大が起きることを証明した（英国 Leeds 大学との共同研究）。

IV. 線虫 (*C. Elegans*) 消化管における膜電位オシレーション発現機構の解析

線虫消化管細胞の *in situ* パッチクランプ法を確立し、膜電位・膜電流記録、蛍光色素注入による形態同定および細胞内カルシウム濃度記録を行い、オシレーション発現に関与するイオン機構の分子レベルでの解明を試みた（産業技術総合研究所・脳神経情報研究部門との共同研究として進行中）。

「点検・評価」

本年度は大学 1 号館に神経生理学研究室としての初めての研究拠点を得た。これによって、フルタイムで研究に従事する大学院生 5 名（本学 4 名、他学 1 名）および随時研究を進める学内外の研究者・大学院生とともに活発な研究を推進する場が確保され、(1) 神経研究の推進(研究)、および、(2) 国際水準の医学研究者の育成(大学院教育)、という目的に向けて飛躍的に進展した。また、学部 2 年生への神経生理学の講義（基礎医科学 II 中枢神経系ユニット）は、反響も大きく、高い動機付けを持った学生諸君が頻繁に研究室に出入りするようになった。神経機能に強い関心を持つ潜在的な学生・大学院生の数の多さに驚かされた。したがって、(3) 未来の医師・医学者に進歩の速い神経研究の最先端の成果をわかりやすく、興味を持たせるように伝えるという目的(学部教育)に向けても大きな進展があった。2002 年度に公表された論文数は移転の影響のため多くはなかったが、移転後、年度末までに数編を投稿し、本稿執筆時点(2003 年 8 月)においてインパクトファクター 4~9 の雑誌にすでに 3 編受理されている。2003 年度中にさらに 5 編以上の論文を高インパクト誌に投稿する準備が順調に進んでおり、まったく問題はない。

3 月には、平成 14 年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業・研究成果等普及啓発事業国際シンポジウム「痛みはどのようにして引き起こされるのか?—新しい鎮痛薬の可能性を求めて」を本学 1 号館講堂において主催した。室長・加藤が事務局を務めた。本シンポジウムには G. Burnstock 博士 (Royal Free University, London), B.S. Khakh 博士 (MRC, Cambridge), および, R.A. North 博士

(University of Sheffield) という神経研究の世界的第一人者が来訪されるとともに、全国から神経生理学・薬理学の研究者が多数集まり、国際会議を開催しても遜色のない大学1号館の最新鋭の設備とともに、神経生理学研究の一重要拠点としての慈恵という認識を広めた。また、昨年度に引き続き、本学における神経機能研究の振興と学部・大学院学生への教育を目的として、神経生理学セミナーを学内で5回開催した(演者: 東京大学大学院新領域先端生命科学・久恒辰博博士, 4月11日; 国立医薬品食品衛生研究所・小泉修一博士, 5月20日; 岡山大学医学部・第一生理学教室・松井秀樹博士, 7月26日; トロント大学生理学講座・マイケル・W・ソルター博士, 11月29日; 本学・解剖学講座第1・河合良訓教授, 3月14日)。

室長・加藤は、30年の歴史を持つ自律神経生理研究会の事務局の一員を本年より務めることになった。また、本年度発足した日本プリンクラブ(ATPアデノシン研究会) 幹事の一員を務めることになった。さらに、第76回日本薬理学会・第80回日本生理学会シンポジウム「細胞外アデノシンおよびアデニン・ヌクレオチドによる神経系機能制御」のオルガナイザーを務めた。

研究資金として、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業補助金、文部科学省バイオベンチャー研究開発拠点整備事業、ならびに、アストラゼネカ神経科学研究奨学補助金からの補助を得て研究を推進した。また、文部科学省私立大学等研究設備整備費等補助金の補助を得て共用設備であるパッチクランプ・細胞内イオン濃度リアルタイム同時計測システムが導入され、イオンチャネル制御機構に関する研究を開始した。

今後の課題は(1)現代医学の各領域において基礎的神経研究が果たすべき使命に応える、(2)神経機能研究に寄せる学部学生・大学院生の強い関心と本研究室への大学の高い期待に応える、そして、(3)生理学研究の伝統を持つ本学における神経機能研究の新たな伝統を築き上げ、世界水準の研究拠点としての活動を維持・推進していく、という目標を実現するために最適の研究教育環境および制度を一刻も早く整えることである。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nishi H, Kato F, Masaki E, Kawamura M. ADP-sensitive purinoceptors induce steroidogenesis

via adenylyl cyclase activation in bovine adrenocortical fasciculata cells. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 177-84.

- 2) Shigetomi E, Yamazaki K, Kato F. Spontaneous release of glutamate in the murine nucleus tractus solitarius does not primarily depend on cytoplasmic calcium dynamics. *J Pharmacol Sci* 2003; 91(Suppl): 183.
- 3) Yamazaki K, Shigetomi E, Kato F. Pharmacological identification of the type of voltage-gated calcium channels underlying glutamate release from primary afferents in the nucleus tractus solitarius of the mouse. *J Pharmacol Sci* 2003; 91(Suppl): 180.
- 4) Kawamura M, Kato F. Modulation of hippocampal network activity through distinct purinergic mechanisms in the rat. *J Pharmacol Sci* 2003; 91(Suppl): 56.
- 5) Shigetomi E, Kato F. Extracellular ATP triggers glutamate release without affecting GABA release in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Neurosci Res* 2002; Suppl. 26: S60.
- 6) Fukuda S¹⁾, Kato F, Yamaguchi M¹⁾, Miyamoto Y¹⁾, Hisatsune T¹⁾ (¹Univ Tokyo). Passive membrane properties of neuronal stem cells from the adult nestin-GFP mouse dentate gyrus. *Neurosci Res* 2002; Suppl. 26: S66.
- 7) Kawamura M, Tsuji N, Masaki E, Kato F. Synaptic organization of the nociceptive network in the horizontal slice preparation containing the substantia gelatinosa in the caudal part of the spinal trigeminal nucleus in the rodents. *Neurosci Res* 2002; Suppl. 26: S79.
- 8) 加藤総夫, 繁富英治, 川村将仁, 池田 亮. 脳幹スライスにおけるパッチクランプ法を用いた脳幹ネットワークのシナプス伝達解析法. *日薬理誌* 2003; 121: 255-63.

III. 学会発表

- 1) Kato F, Kawamura M, Tanaka J. Bi-modal regulation of neuronal excitability by extracellular ATP through activation of distinct purinoceptors in the hippocampus. The 3rd International Symposium on the Study of Brain Function. Fukuoka, May. [Abstracts 2002; 56]
- 2) Shigetomi E, Kato F. Origin of glutamate release by activation of presynaptic P2X receptors in the nucleus tractus solitarius of the rat. The 3rd International Symposium on the Study of Brain

- Function. Fukuoka, May. [Abstracts 2002; 210]
- 3) Kawamura M, Masaki E, Kato F. Regulation of inhibitory synaptic transmission by cholinergic receptors in the brainstem nociceptive network of the rat. The 3rd International Symposium on the Study of Brain Function. Fukuoka, May. [Abstracts 2002; 213]
 - 4) Shigetomi E, Kato F. Large miniature EPSCs upon activation of presynaptic P2X receptors in the nucleus of the solitary tract of rat. 7th International Symposium on Adenosine and Adenine Nucleotides. Gold Coast, May. [Abstract 2002; 96]
 - 5) Kato F, Shigetomi E. Activation of P2X receptors elicits large-amplitude miniature excitatory postsynaptic currents in the nucleus of the solitary tract of the rat. 3rd Forum of European Neuroscience. Paris, July. [Abstracts 2002; 113.7]
 - 6) Shigetomi E, Kato F. Activation of P2X receptors facilitates excitatory, but not inhibitory, synaptic transmission in the nucleus of the solitary tract of the rat. 32nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Orlando, Nov. [Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience 2002; 549.13.]
 - 7) Fukuda S¹⁾, Kato F, Yamaguchi T¹⁾, Miyamoto Y¹⁾, Hisatsune T¹⁾ (¹Univ Tokyo). Passive membrane properties of neural stem cells from the adult nestin-GFP mouse dentate gyrus. 32nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Orlando, Nov. [Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience 2002; 127.5]
 - 8) 繁富英治, 加藤総夫. 孤束核において細胞外 ATP は抑制性シナプス伝達に影響せず興奮性シナプス伝達を選択的に促進する. 第 25 回日本神経科学大会. 東京, 7 月.
 - 9) 福田 諭¹⁾, 加藤総夫¹⁾, 山口正洋¹⁾, 宮本有正¹⁾, 久恒辰博¹⁾ (¹東大). 成体海馬歯状回の nestin-GFP 陽性細胞は受動的膜特性により 2 群に大別された. 第 25 回日本神経科学大会. 東京, 7 月.
 - 10) 川村将仁, 津氏典子, 正木英二, 加藤総夫. ラットおよびマウス三叉神経脊髄路尾側亜核水平断スライスを用いた痛覚ネットワークの解析. 第 25 回日本神経科学大会. 東京, 7 月.
 - 11) 繁富英治, 加藤総夫. 孤束核ネットワーク情報処理と P2X 受容体. 生理学研究所研究会「ATP 受容体の生理機能の解明: 特にグリア細胞での機能」. 岡崎, 8 月.
 - 12) 川村将仁, 田中淳一, 加藤総夫. 海馬錐体細胞の興奮性におよぼす ATP の相反的影響. 生理学研究所研究会「ATP 受容体の生理機能の解明: 特にグリア細胞での機能」. 岡崎, 8 月.
 - 13) 高野一夫, 加藤総夫. 麻酔下ウサギ迷走神経性呼吸反射に及ぼす孤束核 P2X 受容体遮断の影響. 生理学研究所研究会「ATP 受容体の生理機能の解明: 特にグリア細胞での機能」. 岡崎, 8 月.
 - 14) 福田 諭¹⁾, 加藤総夫, 戸塚祐介¹⁾, 山口正洋¹⁾, 宮本有正¹⁾, 久恒辰博¹⁾ (¹東大). 成体海馬歯状回の nestin-GFP 陽性細胞は膜特性によりグリア的およびニューロ的な 2 群に大別される. 第 7 回グリア研究会. 東京, 11 月.
 - 15) 繁富英治, 山崎弘二, 加藤総夫. 孤束核一次求心性線維終末からのグルタミン酸放出に関与するシナプス前電位依存性カルシウムチャネル. 第 30 回自律神経生理研究会. 東京, 12 月.
 - 16) 川村将仁, 加藤総夫. (シンポジウム「細胞外アデノシンおよびアデニン・ヌクレオチドによる神経系機能制御」)海馬における細胞外プリンによるシナプス伝達の多重制御. 第 76 回日本薬理学会総会. 福岡, 3 月.
 - 17) 加藤総夫, 繁富英治, 高野一夫. (シンポジウム「呼吸神経回路網の伝達物質・モジュレーター」)孤束核 ATP 受容体と呼吸制御. 第 80 回日本生理学会大会. 福岡, 3 月.
 - 18) 山崎弘二, 繁富英治, 加藤総夫. マウス孤束核一次求心性線維終末からのグルタミン酸放出に関与する電位依存性カルシウムチャネルの同定. 第 76 回日本薬理学会総会. 福岡, 3 月.
 - 19) 繁富英治, 山崎弘二, 加藤総夫. 孤束核自発性グルタミン酸放出に及ぼす細胞内カルシウム濃度変動因子の影響. 第 76 回日本薬理学会総会. 福岡, 3 月.
 - 20) 加藤総夫. (シンポジウム)イオンチャネルとシナプス伝達. 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業学術シンポジウム. 東京, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 加藤総夫. 「一粒で二度おいしい」細胞外メッセンジャーとしての ATP—細胞外 ATP とプリン受容体による脳内シナプス伝達の多重制御—. 赤池紀扶, 東英穂, 藤原道弘, 小暮久也 編. 脳機能の解明: 生命科学の主潮流. 福岡: ガイア出版会; 2002. p. 75-81.

V. その他

- 1) 加藤総夫. 脳幹シナプス前 ATP 受容体による神経伝達物質放出制御機構の解明. 平成 13 年度-14 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2)) 研究成果報告書. 2002.

高次元医用画像工学研究所

教授：鈴木 直樹
(所長) 医用生体工学，医用画像工学，医用高次元画像，医用バーチャルリアリティ，生物工学，生物学リハビリテーション

研究概要

I. 高次元画像のリアルタイムイメージングの臨床応用

無侵襲に得た生体の機能的，形態的データを用いた医用高次元画像技術の開発と臨床応用に関する研究を行っている。本研究では，リアルタイム三次元超音波内視鏡システムと穿刺術ナビゲーションシステムの開発，および心血管系の四次元的動態の可視化に関する研究などを行っている。三次元超音波内視鏡システムの研究開発の成果として18件の特許が開示された。いずれも本学各講座ほか，米・メイヨークリニック医科大学などとの共同研究として進められている。

II. 無拘束計測による人体動作の時空間的解析システムの開発

全身動作を最大範囲とする人体動作の時空間的計測に焦点を置き，動作の定量的な時空間的解析に関する研究を行っている。前年度に開発した Dynamic Spatial Video Camera (DSVC) を用いて被験者の全身運動を計測し，MRI から再構築した被験者自身の骨格および骨格筋モデルを DSVC の画像内に重畳表示することにより，外形形状だけでなく，内部構造の四次元的な変化を任意の方向から観察することが可能になった。現在，本システムを用いて，整形外科領域，リハビリテーションおよびスポーツ医学への応用を目指している。また本研究の研究成果により，特許出願を本学より行うことができた。本研究は，文部科学省ハイテク・リサーチ・センター整備事業の助成により行っている。

III. 術中支援用 Data fusion システムの開発

術中に肉眼では見ることができない皮膚や臓器の下の血管や腫瘍等の内部構造を三次元像として術野に重畳表示するシステムの開発を行っている。本研究では，1) 腹腔鏡手術における Data fusion システム，2) 開腹手術における Data fusion システム，3) 九州大学との共同研究におけるロボット手術用 Data fusion システム等の開発を行っている。1) に

おいては，腹腔鏡を通してレーザスキャンを行うことによりリアルタイムに臓器の表面形状を獲得してレジストレーションを行うことで，臓器内部の血管構造を臓器表面形状とともに表示することが可能になった。2) では，複数のステレオカメラによって術野内の対象となる臓器の表面形状を可視光下で計測することで，1) と同様の表示が可能になった。3) では，ロボット手術における硬性鏡の動きに追従して患者の三次元臓器モデルを硬性鏡術野画像中に重畳表示し，対象部位の内部構造を立体視しながらのナビゲーションが可能になった。本研究は，文部科学省ハイテク・リサーチ・センター整備事業の助成により行っている。

IV. 内視鏡ロボットシステムの開発

現在の内視鏡的粘膜切除 (EMR) において内視鏡の自由度，創閉鎖範囲の制限や鉗子許容トルクにより制限のあった作業可能範囲を拡大し，広範囲の病変を安全に一括切除するとともに，その広範囲な粘膜欠損部の閉鎖を行うことが可能な内視鏡ロボットの開発を行っている。これまでに，左右に鉗子アームを持ち，より自由な外科的処置が消化管内で可能な内視鏡ロボットの設計，製作を行った。本内視鏡ロボットによって，高トルクを発生できる2本の腕を用いて目標の軟組織をつかむ，持ち上げる等の開腹手術と同様な操作による手術作業が可能となり，動物を用いた基礎実験を行っている。本研究の研究成果により，本学より特許出願を行うことができた。本研究は，文部科学省ハイテクリサーチセンター整備事業の助成により行っている。

V. 触覚提示機能を有する手術シミュレーションシステムの開発

外科処置における術式の決定や手術手技の習得を目的に，仮想空間内で現実感のある手術作業を可能とした手術シミュレーションシステムの開発を行っている。これまでに対象となる臓器をリアルタイムにかつ定量的な変形処理が可能な臓器モデルを開発するとともに，手術シミュレーション時に実際の手術と同様な触覚を両手の全ての指で感じながら作業可能なシステムの開発を行った。現在腹部領域での臨床応用を目指しており，実際の手術手技に則した作業が可能なシステムの開発を行っている。

VI. 設置人工関節動作の可視化とその解析システムの開発

人工股関節全置換術後は一般に脱臼防止のために

医師が患者に対して日常生活動作や肢位の制限の指導を行うが、各患者の骨格の個体差や人工股関節のデザイン、設置位置などを反映した個別の指導は難しい。そこで、人工股関節設置後患者の下肢骨格のCTデータセットより骨格モデルを再構築し、患者の日常動作データとその骨格モデルに与えて駆動することで、動作時の人工股関節周辺の状態をリアルタイムにかつ定量的に解析し、患者指導の際の指針となるシステムの開発を行っている。これまでに、動作している患者のビデオ画像に駆動した骨格モデルを重畳表示可能なシステムを開発し、各動作時の患者の外形状および内部骨格と人工股関節の様子を同時に観察できるようになった。本研究は、大阪大学医学部（文部科学省所管、学術振興会委託、未来開拓学術研究推進事業）との共同研究として行っている。

「点検・評価」

私立大学学術研究高度化推進事業の一端として文部科学省より受託したハイテクリサーチセンター整備事業は2年度目を迎えた。これによる「医用バーチャルリアリティによる医学・工学連係体制での新治療法の開発」の主テーマのもとに開始された3つの研究プロジェクトは当初の計画よりやや早い研究開発の進捗をみることができ、そのうちのいくつかは臨床的な検討を行える段階となった。そしてこれらの研究の副次的効果として、企業との合同申請の形で18件の国内外での特許出願を行うことができた。また内視鏡ロボットシステム開発、人体の四次元的動作解析を行うためのDSVC (Dynamic Spatial Video Camera)についてもそれぞれ本学単独にて特許を出願することができた。またこれはスピノフの一種ではあるが、開発した三次元再構築ソフトウェアを利用して、文部省所管、日本科学未来館用の依頼に応じ、同館のVRシアター常設展示用コンテンツとして、「サイバーヒューマン」と命名した、リアルタイム人体三次画像の作製が開始された。これは研究成果を国内外の学会で発表するだけでなく、広く一般社会、特に若年層への啓蒙することを意図して作業を開始したものであり、2003年完成の予定である。また、これらの研究プロジェクトにより開発され整備された設備の状況や研究成果のいくつかがTV報道を始め、新聞、雑誌などのマスコミにより、昨年と同様に年間ではほぼ継続的に報道された。

今年、研究所内のスタッフへの体制として掲げたのは研究者間での緊密な連絡と適切な連係プレイで

あった。所長室ではほぼ毎日、複数回短時間で実行する、プロジェクトごとの意見交換、相互評価の機構がうまく機能し、各研究者がお互いを理解し、研究作業の連係の緊密化が図られたと考える。また、このなかで研究作業の高効率化、チームワーク化のみならず、結果的には共通使用機器スケジュールの明確化、消耗品の節約という副産物を得ることができた。今後さらに各研究プロジェクトへの学内外の人員を増加すると共に、本研究所設立当時より掲げている、医療現場としての医学研究機関内での医学・工学連係体制による本格的な臨床研究体制を完遂させたいと考える。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kawakami H¹⁾, Sugano N¹⁾, Nagaoka T (Waseda Univ), Hagio K¹⁾, Yonenobu K (Osaka-Minami Natl Hosp), Yoshizawa H¹⁾, Ochi T¹⁾ (¹Osaka Univ), Hattori A, Suzuki N. 3D analysis of the alignment of the lower extremity in high tibial osteotomy. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention? MICCAI 2002, Lecture Notes in Computer Science 2488; 2002: 261-7.
- 2) Otake Y, Hagio K¹⁾, Suzuki N, Hattori A, Sugano N¹⁾, Yonenobu K (Osaka-Minami Natl Hosp), Ochi T¹⁾ (¹Osaka Univ). Development of 4-dimensional human model system for the patient after total hip arthroplasty. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention? MICCAI 2002, Lecture Notes in Computer Science 2488, 2002; 241-7.
- 3) Koizumi N¹⁾, Sumiyama K, Suzuki N, Hattori A, Tajiri H, Uchiyama A¹⁾ (¹Waseda Univ). Development of three-dimensional endoscopic ultrasound system with optical tracking. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2002, Lecture Notes in Computer Science 2488, 2002; 60-5.
- 4) Hayashibe M, Suzuki N, Hattori A, Nakamura Y (Univ Tokyo). Intraoperative fast 3D shape recovery of abdominal organs in laparoscopy. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2002, Lecture Notes in Computer Science 2488, 2002; 356-63.
- 5) Sumiyama K, Suzuki N, Kakutani H, Hino S, Tajiri H, Suzuki H, Aoki T. A novel 3-dimensional EUS technique for real-time visualization of

- the volume data reconstruction process. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(6) : 723-8.
- 6) Sanjo A¹⁾, Sato J¹⁾, Ohnishi A¹⁾, Maruno J¹⁾, Fukada M¹⁾ (¹Inst Clin Med Res), Suzuki N. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18 : 638-44.
 - 7) Otake Y, Hagio K¹⁾, Suzuki N, Hattori A, Sugano N¹⁾, Yonenobu K (Osaka-Minami Natl Hosp), Ochi T¹⁾ (¹Osaka Univ). 4-dimensional Computer-based Motion Simulation after Total Hip Arthroplasty. *Medicine Meets Virtual Reality* 11, 2003; 94 : 251-7.
 - 8) Hattori A, Suzuki N, Hashizume M¹⁾, Akahoshi T¹⁾, Konishi K¹⁾, Yamaguchi S¹⁾, Shimada M¹⁾ (¹Kyushu Univ), Hayashibe M. A robotic system (da Vinci) with image guided function—System architecture and cholecystectomy application—. *Medicine Meets Virtual Reality* 11, 2003; 94 : 110-6.
 - 9) Uematsu M¹⁾, Suzuki N, Hattori A, Otake Y, Hayashibe M, Suzuki S, Uchiyama A¹⁾ (¹Waseda Univ). Development of a Data Fusion System using Color Information for Real-time Intraoperative Liver Surface Measurement. *Medicine Meets Virtual Reality* 11, 2003; 94 : 367-9.
 - 10) Koizumi N¹⁾, Sumiyama K, Suzuki N, Hattori A, Tajiri H, Uchiyama A¹⁾ (¹Waseda Univ). Development of a New Three-dimensional Endoscopic Ultrasound System Through Endoscope Shape Monitoring. *Medicine Meets Virtual Reality* 11, 2003; 94 : 168-70.
 - 11) Suzuki N, Sumiyama K, Hattori A, Ikeda K, Murakami EA (Tokyo Inst Technol), Suzuki S, Hayashibe M, Otake Y, Tajiri H. Development of an endoscopic robotic system with two hands for various gastric tube surgeries. *Medicine Meets Virtual Reality* 11, 2003; 94 : 349-53.
 - 12) Suzuki N, Hattori A, Hayashibe M, Suzuki S, Otake Y. Development of Dynamic Spatial Video Camera (DSVC) for 4D observation, analysis and modeling of human body locomotion. *Medicine Meets Virtual Reality* 11, 2003; 94 : 346-8.
 - 13) Suzuki S, Suzuki N, Hattori A. Dynamic Deformation of Elastic Organ Model and the VR Cockpit for Virtual Surgery and Tele-surgery. *Medicine Meets Virtual Reality* 11, 2003; 94 : 354-6.
 - 14) Shigeta Y¹⁾, Suzuki N, Otake Y, Hattori A, Ogawa T, Fukushima S¹⁾ (¹Tsurumi Univ). Four-Dimensional Analysis of Mandibular Movements with Optical Position Measuring and Real-time Imaging. *Medicine Meets Virtual Reality* 11, 2003; 94 : 315-7.
 - 15) Hayashibe M, Suzuki N, Nakamura Y (Univ Tokyo), Hattori A. Real-time 3D Deformation Imaging of Abdominal Organs in Laparoscopy. *Medicine Meets Virtual Reality* 11, 2003; 94 : 117-23.
 - 16) Wakai S¹⁾, Suzuki N, Hattori A, Suzuki S, Uchiyama A¹⁾ (¹Waseda Univ). Real-time Volumetric Deformation for Surgical Simulation using Force Feedback Device. *Medicine Meets Virtual Reality* 11, 2003; 94 : 386-8.
 - 17) Endo H (Natl Sci Museum), Hayashi M (Kyoto Univ), Kuze N (Tokyo Inst Technol), Stafford BJ (Smithsonian Inst), Suzuki N. Three-dimensional analysis by the cone-beam type CT of the nasal region of an orang-utan. *Jpn J Zoo Wildlife Med* 2002; 7(2) : 137-40.
 - 18) Endo H (Natl Sci Museum), Komiya T¹⁾, Narushima E¹⁾ (¹Ueno Zoological Gardens), Suzuki N. Three-dimensional analysis of a head of the giant panda by the cone-beam type CT. *J Vet Med Sci* 2002; 64(12) : 1153-5.
 - 19) Hattori A, Suzuki N. A Robotic Surgery System (da Vinci) with a Data Fusion System for Navigation Surgery in the Abdominal Region. *Jikeikai Med J* 2003; 50(1) : 19-27.
 - 20) Endo H (Natl Sci Museum), Okanoya K (Chiba Univ), Matsubayashi H (Tokyo Inst Technol), Kimura J (Nihon Univ), Sasaki M (Obihiro Univ Agriculture Veterinary Med), Fukuta K (Nagoya Univ), Suzuki N. Three-dimensional Image Analysis of the Thin Abdominal Wall in the Naked Mole-rat and the Lesser Mouse Deer. *Jpn J Zoo Wildlife Med* 2003; 8(1) : 69-73.
 - 21) 足立吉隆¹⁾, 熊野直弘¹⁾, 池本明夫¹⁾ (¹スズキ(株)), 服部麻木, 鈴木直樹. マクロ・マイクロ方式による多本指用力覚提示デバイスの開発. *日本ロボット学会誌* 2002; 20(7) : 725-33.
 - 22) 重田優子¹⁾, 鈴木直樹, 大竹義人, 服部麻木, 小林馨¹⁾, 小川 匠¹⁾, 福島俊士¹⁾ (¹鶴見大). 光学的位置計測とリアルタイムイメージングを用いた四次元下顎運動解析システムの開発. *日コンピュータ外会誌* 2002; 4(2) : 61-6.

II. 総 説

- 1) 鈴木直樹. Virtual Endoscopy の展望. 臨消内科 2002; 17(6): 747-51.
- 2) 鈴木直樹. 高次元医用画像とバーチャルリアリティを用いた新しい治療法の開発. 情報処理 2002; 43(5): 504-8.
- 3) 炭山和毅, 内山勇二郎, 日野昌力, 池田圭一, 荒川広志, 角谷 宏, 鈴木直樹, 田尻久雄. コンベックス走査型超音波内視鏡. 消臨 2002; 5(6): 705-10.
- 4) 大竹義人, 鈴木直樹, 服部麻木, 菅野伸彦¹⁾, 萩尾佳介¹⁾, 米延策雄 (国立大阪南病院), 越智隆弘¹⁾ (阪大). 歩行動作の四次元的可視化とその臨床応用. 臨整外 2002; 37(11): 1279-86.
- 5) 菅野伸彦¹⁾, 米延策雄 (国立大阪南病院), 真下 節¹⁾ (阪大), 鈴木直樹. 外科手術解析プロジェクト〜骨格系へ. 日コンピュータ外会誌 2003; 4(4): 319-26.
- 6) 鈴木薫之, 鈴木直樹. 高次元医用画像を用いた手術シミュレーション (バーチャル手術). 日本造船学会誌 2003; 871: 12-5.
- 7) 大竹義人, 鈴木直樹, 菅野伸彦 (阪大). 無侵襲計測を用いた人体内部構造の計測と四次元的可視化. 日本造船学会誌 2003; 872: 23-5.

III. 学会発表

- 1) 鈴木直樹. (シンポジウム) 医用バーチャルリアリティ技術のロボット手術への応用. 第 17 回日本整形外科学会基礎学術集会. 青森, 10 月. [J Jpn Orthop Assoc 2002; 76(8): 911]
- 2) Nakata N, Kandatsu S, Suzuki N, Miyamoto Y, Fukuda K. Interactive PDA textbook and java applications for emergency abdominal ultrasonography. 88th scientific assembly and annual meeting of the radiological society of north america. Chicago, Dec. [Radiology 2002; 225 (Suppl): 773]
- 3) 鈴木直樹. (特別講演) 医用高次元画像技術の手術計画と手術支援への応用. 第 24 回日本手術医学会総会. 東京, 10 月. [第 24 回日本手術医学会総会抄録集 2002; 23: 28]
- 4) 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏, 大竹義人, 鈴木薫之, Murakami EA (東工大), 炭山和毅, 池田圭一, 田尻久雄. 左右に鉗子アームを持つ内視鏡ロボットの開発. 第 11 回日本コンピュータ外科学会大会. 吹田, 11 月. [日コンピュータ外会誌 2002; 4(3): 247-8]
- 5) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 若井智司¹⁾, 内山明彦¹⁾ (早大). 脈管系を含む切開・切離のリアルタイム処理機能を有する変形軟組織モデルの構築. 第 11 回日本コンピュータ外科学会大会. 吹田, 11 月. [日コンピュータ外会誌 2002; 4(3): 275-6]
- 6) 服部麻木, 鈴木直樹, 橋爪 誠¹⁾, 島田光生¹⁾, 赤星

- 朋比古¹⁾, 小西晃造¹⁾, 山口将平¹⁾ (九大), 林部充宏. ロボット手術システム (da Vinci) のための術中ナビゲータの開発. 第 11 回日本コンピュータ外科学会大会. 吹田, 11 月. [日コンピュータ外会誌 2002; 4(3): 245-6]
- 7) 鈴木直樹. (教育講演) 医用四次元像を用いた人体動作の形態情報と機能情報の統合. 日本歯科放射線学会第 7 回臨床画像大会. 横浜, 4 月. [日本歯科放射線学会第 7 回臨床画像大会抄録集 2002; 8-9]
- 8) 鈴木直樹. 医用高次元画像技術を用いた腹部領域手術における手術シミュレーションと術中支援. 第 102 回日本外科学会定期学術集会 (第 4 回マルチメディア外科研究会). 京都, 4 月. [日外会誌 2002; 103(臨増): 706]
- 9) 炭山和毅, 鈴木直樹, 内山勇二郎, 池田圭一, 角谷宏, 田尻久雄, 青木照明. コンベックス走査型超音波内視鏡による血管走行のリアルタイム三次元表示法の開発. 第 63 回日本消化器内視鏡学会総会. 甲府, 4 月. [日消内視鏡会誌 2002; 44(臨増): 497]
- 10) 鈴木直樹. (シンポジウム) 医用バーチャルリアリティ技術を用いた手術シミュレーションと手術ロボットナビゲーション. 第 4 回 VR ラボシンポジウム-VR と医療-. 東京, 5 月.
- 11) 鈴木直樹. (シンポジウム) 生体の四次元的可視化とロボット手術への応用. 第 75 回日本整形外科学会学術集会 (国際ロボティックテレサージャリーシンポジウム). 岡山, 5 月. [J Jpn Orthop Assoc 2002; 76(4): 376]
- 12) 鈴木直樹. 医用高次元画像技術の進歩ーリアルタイムイメージングと遠隔地への情報伝達-. 第 14 回日本口腔診断学会総会. 東京, 5 月.
- 13) 炭山和毅, 小泉直史 (早大), 鈴木直樹, 服部麻木, 田尻久雄, 青木照明. 小型磁気式位置センサを併用したリアルタイム走査式三次元超音波内視鏡システムの開発. 第 41 回日本エム・イー学会大会. 京都, 5 月. [生体医工学 2002; 40(特別号): 173]
- 14) 鈴木薫之, 鈴木直樹, 服部麻木, 林部充宏. 人体動作の四次元計測のための DSVC (Dynamic Spatial Video Camera) の開発. 第 41 回日本エム・イー学会大会. 京都, 5 月. [生体医工学 2002; 40(特別号): 96]
- 15) 林部充宏, 鈴木直樹, 中村仁彦 (東大). 腹腔鏡下における変形する臓器表面の高速 3 次元形状復元. 第 41 回日本エム・イー学会大会. 京都, 5 月. [生体医工学 2002; 40(特別号): 200]
- 16) Kawakami H¹⁾, Sugano N¹⁾, Hagio K¹⁾, Yonenobu K (Osaka-Minami Natl Hosp), Yoshikawa H¹⁾, Ochi T¹⁾ (Osaka Univ), Nagaoka T (Waseda Univ), Hattori A, Suzuki N. 3D simulation-based analysis of changes in the femoro-tibial angle and hip-knee-ankle angle due to lower

extremity rotation on preoperative radiographs and rotational shift in high tibial osteotomy. 2nd annual meeting of the international society for computer assisted orthopaedic surgery. Santa Fe, June. [syllabus 2002; 333-5]

- 17) Hagio K¹⁾, Sugano N¹⁾, Nishii T¹⁾, Miki H¹⁾, Otake Y, Hattori A, Suzuki N, Sasama T¹⁾, Sato Y¹⁾, Tamura S¹⁾, Yonenobu K (Osaka-Minami Natl Hosp), Yoshikawa H¹⁾, Ochi T¹⁾ (Osaka Univ). A novel system of 4-dimensional motion analysis after total hip arthroplasty. Computer assisted radiology and surgery. Paris, June. [Proceedings 2002; 1059-60]
- 18) 小川 匠¹⁾, 福島俊士¹⁾, 重田優子¹⁾(鶴見大), 大竹義人, 鈴木直樹. 下顎側方運動の評価—顎関節症患者 1 症例を通して—. 第 108 回日本補綴歯科学会. 名古屋, 10 月. [日補綴歯会誌 2002; 46(特別号): 211]
- 19) 殷 祥洙, 鈴木直樹, 山本洋子, 大竹義人, 安保雅博, 宮野佐年. 四次元動作解析用人体モデル“digital dummy”の人体上肢動作に対する臨床応用. 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5 月. [リハ医 2002; 39(Suppl): S200]
- 20) 鈴木直樹. (ワークショップ)リアルタイムイメージングを用いたイメージガイド手術の可能性. 第 22 回日本画像医学会. 東京, 2 月. [日画像医誌 2002; 21(5): 204]

V. その他

- 1) 鈴木直樹. (シンポジウム) VR による遠隔外科手術. 千葉大学医工学連携プロジェクトシンポジウム. 千葉, 10 月.
- 2) 鈴木直樹. (シンポジウム)生体の四次元画像計測法を用いた次世代の診断と治療. 上智大・慈恵医大ジョイントシンポジウム. 東京, 10 月.
- 3) 菅野伸彦¹⁾, 米延策雄 (国立大阪南病院), 真下節¹⁾, 鈴木直樹, 佐藤巖¹⁾, 向井克容¹⁾, 田村裕一¹⁾, 高階雅紀¹⁾, 西井孝¹⁾, 三木秀宣¹⁾, 西原俊作¹⁾, 萩尾佳介¹⁾, 中瀬尚長¹⁾, 鳥塚之嘉¹⁾, 川上秀夫¹⁾ (阪大), 服部麻木, 大竹義人. 外科領域を中心とするロボティクスシステムの開発. 日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業平成 13 年度報告書 2002; 1-50.
- 4) 鈴木直樹. ハイテクリサーチ整備事業にともなう新しい研究施設. 慈恵ニュース 2002; 1683.
- 5) 中田典生, 宮本幸夫, 福田国彦, 鈴木直樹. ユビキタスネットワーク時代の三次元超音波画像. 映像情報 Med 2003; 35(4): 149-53.

DDS 研究所

教授: 水島 裕 内科学・DDS 学
 教授: 五十嵐理慧 DDS 学
 教授: 檜垣 恵 内科学・免疫学
 教授: 松石 哲郎 DDS 学・タンパク化学
 講師: 木村 道夫 DDS 学・タンパク化学

研究概要

I. ハイブリッドタンパク質の DDS (ドラッグデリバリーシステム) の開発

薬理活性を有するタンパク質を化学修飾した医薬を DDS 医薬として実用化することを目的に, 今年度は, 生体内では二量体の BDNF をフォスファチジルコリン (PC) で化学修飾するにあたり, 好ましい BDNF リジン残基の位置の決定を試みた。

結果として PC 修飾の総数や部位がランダムとなり, 様々な分子が生成した。このヘテロ PC-BDNF を逆相 HPLC で分離し *in vitro* での細胞増殖活性を調べた結果, どのヘテロ PC-BDNF も非修飾 BDNF に比べて 10 分の 1 以下の用量で同等以上の活性であった。しかし, PC 修飾数が増加すると *in vivo* 活性が低下したため, BDNF の受容体への結合あるいは二量体化に影響する PC 修飾部位が存在することが示唆された。従って, 強い *in vivo* 活性を PC-BDNF に持たせるためには, 効果的な修飾位置を絞り込む必要がある。

そこで, 効果的修飾位置を PC 化に都合の良い非天然型アミノ酸で置換した組換えタンパク質の無細胞系合成を検討した。理化学研究所より導入した無細胞系タンパク質合成技術で合成した BDNF を活性型構造に巻き戻す方法を検討した結果, 1 リッター当たり約 500 mg の収量であった。

効果的 PC 修飾がされた BDNF が将来作成できれば, *in vivo* 活性が低下せずに *in vitro* の細胞増殖活性も強い BDNF 製剤を提供可能であると考えられる。

II. ナノテクノロジーによるナノ粒子・徐放性製剤の開発

ターゲティング能と薬物徐放性の機能をどちらか持つ DDS 製剤は開発されているが, 両者を兼ね備えた製剤の開発はほとんどされていない。今年度は, その両性質を有したキャリアの開発を PLGA (あるいは PLA) と界面活性剤を用いて O/W 型液中乾燥法および金属イオン法の二通りの調製法で検

討し、そのナノ粒子（ナノスフェア）の表面物性・粒径・薬物の封入率および放出挙動などの最適化を試みた。

液中乾燥法で表面修飾剤/界面活性剤としてレシチンを用いると、① 遠隔塞栓を惹起しない粒径まで任意に PLGA（あるいは PLA）ナノスフェアの粒径制御ができ、② エステル化などで薬物物性を变化させることにより様々な薬物への応用が可能であることが示された。しかし、最小径でも約 200 nm 程度のナノスフェアしか得ることができず、また水溶性薬物封入はできなかつた。一方、金属イオン法では、① 中性に近い pH で水溶性薬物を疎水化することで粒子への封入が可能になり、② 金属イオンが生体内のリン酸などと置換することで再び容易に薬物が親水化されることが示された。また、低速攪拌機以外に装置が必要ないことや沈殿回収操作を限外ろ過で行えることにより、工業的にも極めて簡単に調製できることが明らかとなった。

粒径を制御してレシチンで表面修飾したナノスフェアは、従来のリポ製剤と同様かそれ以上の生体内ターゲティング能を持ち、薬物封入コアからの薬物徐放性を示した。更に、金属イオン法を用いれば、① 一般的には封入困難な水溶性低分子薬物を高濃度で封入可能となること、② ターゲティングされた組織に合わせてより小さなナノ粒子を調製できること、③ 低分子薬物の場合に生ずる初期バーストが無くて長期間の徐放性を示すナノ粒子調製ができることも明らかになった。

III. ナノステロイド製剤の作成と効果

PLGA（あるいは PLA）を用いて作成した約 200 nm のナノ粒子ステロイド製剤の薬理効果と持続性を検討した。

このナノステロイド製剤は、*in vitro* 実験においてマクロファージに取り込まれること、*in vivo* の実験において炎症巣（ラットカラゲニン足浮腫モデル）に集積することが示された。動物の炎症モデル（ラットアジュバント関節炎モデルおよびマウスタイプ II コラーゲン関節炎モデル）において、現在使用されているステロイド製剤よりも強力な抗炎症作用を示し、かつ約 1 週間の持続的有効性を示すことが明らかとなった。

この結果はこのナノステロイド製剤が炎症巣にターゲティングしかつ徐放性があることを示している。

「点検・評価」

今年度については、ほぼ研究計画どおり順調に進展し、薬物の微粒子化および徐放化について評価できる結果が得られたと判断できる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Takenaga M, Yamaguchi Y, Kitagawa A, Ogawa Y, Mizushima Y, Igarashi R. A novel sustained-release formation of insulin with dramatic reduction in initial rapid release. *J Control Release* 2002; 79: 81-91.
- 2) Shoji Y, Shimada J, Mizushima Y. Drug delivery system to control infectious diseases. *Curr Pharm Design* 2002; 8: 455-65.
- 3) Takenaga M, Yamaguchi Y, Kitagawa A, Ogawa Y, Mizushima Y, Igarashi R. A novel insulin formulation can keep providing steady levels of insulin for much longer periods. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 1189-94.
- 4) Yamaguchi Y, Takenaga M, Kitagawa A, Ogawa Y, Mizushima Y, Igarashi R. Insulin-loaded biodegradable PLGA microcapsules: initial burst release controlled by hydrophilic additives. *J Control Release* 2002; 81(3): 235-50.
- 5) Kanazawa H, Tsubayashi A, Nagata Y, Mizushima Y, Mori C, Kizu J, Higaki M. Stereospecific analysis of loxoprofen in plasma by chiral column liquid chromatography with a circular dichroism-based detector. *J Chromatogr A* 2002; 948: 303-8.
- 6) Fukuya Y, Higaki M, Higaki Y, Kawashima M. Effect of vitamin D3 on the increased expression of Bcl-xL in psoriasis. *Dermatol Res* 2002; 293: 620-5.
- 7) Kanazawa H, Okada A, Higaki M, Yokota H, Mashige F, Nakahara K. Sterospecific analysis of omeprazole in human plasma as a probe for CYP2C19 phenotype. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 30(6): 1817-24.
- 8) 檜垣 恵, 峰 リサ. 関節リウマチにおける Toll-like レセプターの発現. *臨免疫* 2002; 38(6): 606-11.
- 9) 北川 晶, 武永美津子, 松本香代, 川合真一, 水島裕, 五十嵐理慧. Hypoxia/reoxygenation 処理によるヒト血管内皮細胞傷害に対する PGE1 の修飾作用. *炎症・再生* 2002; 22: 53-60.
- 10) 小川泰亮, 武永美津子, 山口葉子, 五十嵐理慧, 水島裕. インスリン基礎分泌を補完する徐放性マイクロカプセル製剤. *日臨* 2002; 60: 542-7.

II. 総 説

- 1) 水島 裕. 新しい DDS 製剤の展望について. 応用医薬 2002; 181(3): 12-39.
- 2) 五十嵐理慧, 武永美津子, 山口葉子, 上野幸生, 北川 晶, 水島 裕. 再生医学を支える DDS 技術. 炎症と免疫 2002; 10(6): 50-6.

III. 学会発表

- 1) 檜垣 恵, 峰 リサ, 浅野聡子, 水島 裕, 金 強中, 坪井声示. 関節リウマチにおける TLR の発現第 46 回日本リウマチ学会総会. 神戸, 4 月.
- 2) 石原 務, 高木幸江, 羽木智美, 松石哲郎, 水島 裕. レシチン/PLGA ナノスフェアの調製とその DDS 製剤としての評価第 18 回日本 DDS 学会. 札幌, 6 月.
- 3) 五十嵐理慧. (第 2 回永井賞受賞講演)実学としての DDS 研究第 18 回日本 DDS 学会. 札幌, 6 月.
- 4) 水島 裕. (特別講演)再生医療における DDS の重要性. 第 18 回日本 DDS 学会. 札幌, 6 月.
- 5) 木村道夫. ムコ多糖を活用した G-CSF の徐放製剤とその薬効. 第 18 回日本 DDS 学会. 札幌, 6 月.
- 6) 武永美津子, 中村なつみ, 北川 晶, 山口葉子, 水島 裕, 五十嵐理慧. レチノイン酸(all-trans-retinoic acid, atRA) 徐放製剤の可能性. 第 18 回日本 DDS 学会. 札幌, 6 月.
- 7) 山口葉子, 石川智美, 武永美津子, 北川 晶, 水島 裕, 五十嵐理慧. ヒアルロン酸を Carrier とした DDS 化 bFGF の細胞増殖及び増殖因子産生作用. 第 18 回日本 DDS 学会. 札幌, 6 月.
- 8) 山口葉子, 石川智美, 武永美津子, 松本香代, 水島 裕, 五十嵐理慧. bFGF 及び DDS 化 bFGF の炎症性サイトカイン TNF- α 産生作用及び効果. 第 23 回日本炎症再生学会. 東京, 7 月.
- 9) 木村道夫, 檜垣 恵, 江藤智子, 高木幸恵, 藤本誠爾, 峰 リサ, 松石哲郎, 水島 裕. G-CSF 徐放製剤の研究(血中動態・白血球数・幹細胞増加作用)第 23 回日本炎症再生学会. 東京, 7 月.
- 10) Mizushima Y. (招待講演) Nano- and microsphere technology in the regeneration medicine. The 29th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials. Seoul, July.
- 11) Takenaga M, Isogai M, Maruyama A, Yamaguchi Y, Kitagawa A, Mizushima Y, Igarashi R. AS013, a prodrug of PGE1, shows a more potent anti-inflammatory activity. The 29th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials. Seoul, July.
- 12) Yamaguchi Y, Takenaga M, Nakamura N, Kitagawa A, Matsumoto K, Mizushima Y, Igarashi R. Controlled delivery of all-trans retinoic acid

CaCO₃ nanoparticles. The 29th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials. Seoul, July.

- 13) Igarashi R, Kitagawa A, Matsumoto K, Yamaguchi Y, Takenaga M, Mizushima Y. The effect of PC-BDNF on spinal cord injury and its targetability to central nervous system. The 29th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials. Seoul, July.
- 14) 浅野聡子, 峰 リサ, 檜垣 恵, 濱野弘一, 原田義次, 早澤宏紀. 抗ダイオキシン単クローン抗体の作製とその性状. 第 61 回日本公衆衛生学会総会. さいたま, 10 月.
- 15) 水島 裕. (シンポジウム)細胞は薬か?再生医療の臨床薬理学. 第 23 回日本臨床薬理学会年会. 大阪, 12 月.
- 16) 水島 裕. (特別講演)トランスレーショナルリサーチと産学連携. 第 36 回日本痛風尿酸代謝学会. 東京, 2 月.

IV. 著 書

- 1) 水島 裕. 第 13 章 今後の日本の医薬品開発と臨床試験. 加藤隆一, 水島 裕. 岩波講座 現代医学の基礎 13. 東京: 岩波書店; 2002. p. 229-47.
- 2) 檜垣 恵. 血液疾患(再生不良性貧血・特発性血小板減少性紫斑病・骨髄繊維症). 星 恵子, 下條貞友 編. 在宅看護・介護のための難病ガイド. 東京: 日本医学出版; 2002. p. 193-6.
- 3) 檜垣 恵. HLA-B27 とその関連疾患. 医療情報科学研究所 編 Year note: 内科・外科等編 第 12 版. 東京: メディックメディア; 2002. p. 1015-23.
- 4) 水島 裕. DDS の実際と将来. 高久史麿. 日本の医薬品展望. 東京: 共立出版; 2003. p. 68-92.

V. その他

- 1) 水島 裕. ナノテクノロジー・再生医療・DDS. Drug Delivery Syst 2002; 17(6): 459.
- 2) 水島 裕. ナノテクノロジーを用いた新規 DDS 製剤の研究開発. 厚生労働省科学研究費補助金 萌芽の先端医療技術推進研究事業平成 14 年度報告書.
- 3) 松石哲郎. プロテイン・デザイン・プロジェクト/ハイブリッド蛋白開発/タンパク医薬デリバリーシステム. 1-3 文部科学省バイオベンチャー研究開発拠点整備事業「患者のための DNA・タンパク質・細胞科学の推進」研究成果中間報告書 Vol. 1.
- 4) 木村道夫, 松石哲郎, 水島 裕. 活性タンパク利用技術としての新規ドラッグ・デリバリー・システムの開発研究. 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業重点研究第 6 分

野報告書。

- 5) 石原 務, 徐放機能とターゲティング機能を有した PLGA ナノスフェアの開発に関する研究, 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業若手研究者奨励研究報告書。

臨床医学研究所

教授：高橋 弘 肝臓病学・消化器病学・癌の免疫療法・肝炎の病態と治療
講師：里井 重仁 消化器病学
講師：北村 正敬 腎臓病学

研究概要

I. 肝癌におけるアポトーシス抵抗性の機序

肝癌は放射線照射, 抗ガン剤, リンパ球細胞障害, 環境ストレス等により誘導されるアポトーシスに抵抗性を示す。我々は, アポトーシスを抑制する Bcl-2 ファミリーの Bcl-xL に注目し, この分子が肝癌で強く発現することを見いだした。また, Bcl-xL 遺伝子のアンチセンスのトランスフェクションによりアポトーシスに対する感受性が高まることや p53 遺伝子に突然変異等の異常のない肝癌細胞においても Bcl-xL が種々の細胞ストレスによるアポトーシスを防ぐ事を示し, 肝癌における抗アポトーシス分子としての Bcl-xL の重要性を明らかにした。

II. Bcl-xL の脱アミド化に関する研究

有核細胞のアポトーシスを抑制する分子である Bcl-xL はアポトーシスに対して抵抗性を持つ肝細胞癌で, その発現が増強し, 脱アミド化 (これにより Bcl-xL はアポトーシス抑制作用を失う) が抑制されていることを明らかにした。また, 脱アミド化が Bcl-xL の loop domain にある二カ所のアスパラギン (52 番目と 66 番目) で生じることも見いだし, これらのアスパラギンを, 側鎖にアミド基を含まないアラニンで置換した mutant Bcl-xL (Super Bcl-xL) を作製した。この Super Bcl-xL は脱アミド化を起こさないため, 安定的かつ強力なアポトーシス抑制効果を有すると考えられる。そのため, アポトーシスが原因となっている疾患 (アルツハイマー病, 脳卒中, 虚血性心疾患, 臓器の虚血再灌流障害など) の予防に応用できる可能性があり, 現在 Super Bcl-xL を用いた遺伝子治療の研究が進行している。

III. C 型肝炎動物モデルの確立と解析

C 型肝炎の小動物モデルとして, tet-off system により生後に HCV 遺伝子が誘導発現するトランスジェニックマウスを確立した。このマウスでは, HCV RNA transcripts 発現, Core 蛋白発現を肝臓

にのみ認め、さらに tetracycline の投与、非投与によって RNA、蛋白レベルにおける発現が厳密に調節されることが確認された。この生後に HCV 遺伝子を誘導発現するマウスでは HCV 蛋白に対する免疫寛容は回避されることから、C 型肝炎小モデル動物として有用と考えられる。

IV. 卵巣の機能調節における生殖免疫学的検討

黄体の退行には内分泌系のほか、マクロファージを中心とする免疫系が関与し、このマクロファージは脾臓が主要な由来であることを確かめた。また、マクロファージに由来する腫瘍壊死因子 (TNF- α) が機能黄体の組織を走行する血管系を退縮させ、黄体機能的退行を招来することを明らかにした。排卵時の卵胞膜の破綻と卵胞膜に集積する免疫系細胞との関与についても興味を持っており、今後の課題として考えている。

V. 光テクノロジーを用いた癌の診断と治療

癌組織に集積する新規開発の光感受性物質を用い、正常組織を障害することなく透過するレーザー光の照射により癌細胞を特異的に死滅させる Photodynamic Therapy (PDT: 光線力学療法) の開発をしている。特に、レーザー照射による光感受性物質の活性化が癌細胞のアポトーシスを起こす事を明らかにし、その機序について解明を進めている。また、モノクローナル抗体を用いた癌の検出法の開発や胃癌のセンチネルリンパ節を検出する新しい方法の開発に光テクノロジーを応用している。

VI. 活性酸素バイオセンサーの開発

活性酸素は、老化、動脈硬化をはじめ、心臓や肝臓における虚血再灌流障害の発症などにも重要な役割を果たすことが知られている。しかし、生体内で活性酸素種の活性を測定する装置 (活性酸素バイオセンサー) は開発されていない。当研究所では *in vivo* で活性酸素種の検出が可能な活性酸素バイオセンサーを他大学との共同研究で開発、肝虚血再灌流障害モデルを用いて、活性酸素と臓器障害について研究を進めている。

VII. 癌の免疫学的回避の機序と大腸癌肝転移における Fas/Fas リガンドシステムの役割

癌が宿主の免疫監視機構から巧みに逃れる現象は癌の免疫学的回避 (immune evasion) と呼ばれる。我々は、免疫細胞に特有のサイトカインと考えられている Fas リガンドが大腸癌細胞、特に、大腸癌の

肝転移巣で高レベルに発現することを発見し、Fas/Fas リガンドシステムが免疫学的回避の機序に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、肝細胞 (Fas 抗原陽性) は Fas リガンドに感受性を持つことに注目し、大腸癌の Fas リガンドが転移巣周囲の肝細胞のアポトーシスを起こし、その結果、肝臓への生着が促進される可能性を研究している。

VIII. B 型肝炎ウイルスの構造と合成ペプチドを用いたウイルスの抑制

B 型肝炎ウイルス (HB ウイルス) のコア粒子は HBs 抗原を含んだエンベロープに被われているが、ウイルス粒子の組み立てを正しくガイドし、安定させるためには、コア粒子の表面とエンベロープの内側との間に特異的な相互作用が必要と考えられる。我々は、コア粒子に特異的に結合するオクタペプチドがコア粒子のスパイク構造の先端に特異的に結合し、強い抗ウイルス作用を持つ事を明らかにした。また、小さな分子でウイルスの組み立てを阻害するという新しいタイプの抗ウイルス戦略の可能性を検討している。

IX. 大腸癌の免疫療法

ヒト大腸癌に特異的に発現する SF-25 抗原を認識するヒト・マウスキメラ化モノクローナル抗体 (c-SF-25 Mab) の抗腫瘍効果を検討し、NK cell とマクロファージを介した細胞性免疫の活性化が *in vivo* の抗腫瘍効果に重要であることを示した。また、c-SF-25 Mab が、リンパ球を活性化し、TNF- α や IFN- γ 等のサイトカインの産生とヒト大腸癌のアポトーシスを誘導することを明らかにしたが、これには隣接する癌細胞のみならず周囲の腫瘍細胞にも細胞傷害性を惹起する『Bystander 効果』が関与する可能性について検討を進めている。

X. 炎症性腸疾患における糖鎖発現変化ならびに Connexin 43 発現に関する研究

腸炎の発症過程において腸管粘液中の糖鎖組成が変化することが知られている。我々は、Mesalazine (5-Aminosalicylic acid; 5-ASA) がその組成変化に影響を与えるか否かについて、マウス実験腸炎を用いて腸炎の発症初期から回復過程に至る粘液中の糖鎖変異を調べた。その結果、5-ASA は大腸粘液の糖鎖組成を保つことでその治療効果を発揮することが示唆された。集簇するマクロファージは、クローン病 (CD) 大腸粘膜における特徴的な所見であり、その病態との関連が論じられている。我々は免疫組織

学的検討により、このマクロファージが Connexin 43 を表出し Gap Junction を形成することにより集簇することを示唆した。

XI. スキルス胃癌における TGF-beta の発現と役割

胃癌全体の治療成績はここ 20 年で改善されているにもかかわらず、スキルス胃癌の予後は非常に悪い。スキルス胃癌は TGF- β 1 を産生し激しい線維化を伴うことが知られている。TGF- β 1 はその他、免疫学的回避機序に関与する。その結果、スキルス胃癌は線維組織の中を浸潤性に増殖し、早期での発見が困難なものとなる。一方、TGF- β 1 の増殖抑制作用が知られているが、腫瘍の一部はこの作用から逃れる機構を持つことが知られている。我々は、11 種類のスキルス胃癌細胞株を用いて、TGF- β 1 の分泌量および TGF- β 1 による細胞増殖抑制作用について検討を行っている。その結果、全てのスキルス胃癌細胞株は中等度から高度の TGF- β 1 を産生し、また 60% 以上は TGF- β 1 による細胞増殖抑制作用を示さないことが明らかとなった。現在、我々は、スキルス胃癌担癌モデルを作製中であり、今後 *in vivo* における TGF- β 1 の作用を検討する予定である。

「点検・評価」

平成 14 年度は開所から 2 年が経過致し、3 年目に突入しました。現在、先端医学を統合した学際的アプローチにより、難治性疾患の病因解明や診断・治療に結びつく医学研究を行っています。

その 1 つとして光テクノロジーの医学への応用があります。具体的には半導体レーザーパルス駆動装置や実質臓器内へのレーザー照射法を開発し、癌組織に集積する新しい光感受性物質と正常組織に障害性のない組織透過性のレーザー光を用いた実質臓器内の癌細胞を Photodynamic Therapy (光力学療法) により特異的に死滅させる新技術を開発しています。また、診断への応用では、癌の根治術の切り札と言われるセンチネルリンパ節の新規検出法やモノクローナル抗体を用いた癌の診断・癌の広がり・リンパ節転移の有無を臨床の場で確実かつ簡便に肉眼的に評価できる光テクノロジーを用いた手法の開発に取り組んでいます。

もう 1 つの新しいプロジェクトは活性酸素のバイオセンサーの開発です。活性酸素は、老化、動脈硬化をはじめ、心臓や肝臓における虚血再灌流障害の発症などにも重要な役割を果たすことが知られています。しかし、生体内で活性酸素種の活性を定量的

に測定する装置は未だ開発されていません。そこで、当研究所では *in vivo* で活性酸素種の検出が可能な活性酸素バイオセンサーを他大学との共同研究で開発し、虚血再灌流障害モデルを用いて、活性酸素と臓器障害についての研究を進めています。

また、従来からの継続テーマとして遺伝子治療と細胞工学を応用した再生医学の研究を研究所の重要なプロジェクトとして進めています。

以上の研究は、当研究所が文部科学省の「オープン・リサーチ・センター」整備事業に選定されているため、その公的補助や私学事業団からの特別グラント「新技術開発研究」等により推進されています。

平成 14 年度は臨床医学研究所の研究設備の整備が整い、研究活動が開始されました。また、一般研究員も 10 研究課題で 14 人が一般研究員として登録し、研究を行いました。

さらに、広い視野に立った科学的姿勢をもつ医学研究者および医療従事者の育成方面を目指し、それぞれの研究分野の第一人者を講師に招き、多岐に渡るテーマについてのセミナーを平成 14 年度は 10 回開催しました。このセミナーはそれぞれの研究分野の第一人者に直接接する機会となり、研究の活性化に有意義であった。

従来の研究組織では分割され固有の分野として研究が進められてきた遺伝子工学、細胞工学、分子生物学、免疫学、生化学、病理学および実験動物等の研究技術を統合した新しい学際的アプローチを今後も研究所の柱として研究支援を進めてゆく方針です。今後も本学の医学研究の活性化のため一生懸命頑張り、医学と医療の進歩に貢献したいと存じます。皆様のご支援をお願い致します。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Moriar R¹⁾, Tuji N¹⁾, Kobayashi D¹⁾, Yagihashi A¹⁾ (Sapporo Univ), Namiki Y, Takahashi H, Watanabe N. A Proapoptotic Caspase Recruitment Domain Protein Gene, TMS1, is Hypermethylated in Human Breast and Gastric Cancers. *Anticancer Res* 2002; 22: 4163-8.
- 2) Namiki Y, Muro K¹⁾, Shirao K¹⁾, Shimada Y¹⁾, Matsumura Y¹⁾, Yamada Y¹⁾, Gotoh M¹⁾, Hamaguchi T¹⁾, Mizuno T¹⁾, Ura T¹⁾ (Natl Cancer Center Hosp). Prognostic factors for patients with metastatic colorectal cancer receiving protracted venous infusion of 5-FU. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 182-6.

3) Xiao-Yan Lin¹⁾, Hanada S (Kyushu Cardiovasc Center), Uozumi K¹⁾, Utsunomiy A (Kagoshima Hosp), Arima T¹⁾ (Kagashima Univ), Takahashi H. Expression of SF-25 Antigen in Adult T-Cell Leukemia Cells. *Blood* 2002; 100: 348a.

II. 総 説

- 1) 竹原徹郎(阪大), 高橋 弘. 肝癌におけるアポトーシス耐性機構: Bcl-xL の発現とその役割. *Bio Clin* 2002; 17(4): 23-8.
- 2) 並木禎尚, 高橋 弘. スキルス胃癌における免疫学的逃避機序: TGF- β の発現と役割. *Bio Clin* 2002; 17(4): 34-7.
- 3) 高橋 弘, 吉川哲矢, 戸田剛太郎. B型肝炎ウイルス産生のメカニズム—クリオ電子顕微鏡 (cryo-electron microscopy) により解明されたコア粒子の立体構造と Large S 蛋白の役割—. *慈恵医大誌* 2003; 118(1): 1-8.
- 4) 高橋 弘, 成相孝一, 戸田剛太郎. 大腸癌の免疫療法. *慈恵医大誌* 2003; 118(2): 43-9.
- 5) 高橋 弘. 癌の免疫学的エスケープ—その機序—. *Bio Clin* 2002; 17(4): 16-7.
- 6) 高橋 弘. B型肝炎ウイルスの構造解析に基づいた新しい抗ウイルス戦略. *医と薬学* 2002; 47(6): 930-5.

III. 学会発表

- 1) Date M¹⁾, Matsuzaki K (Kansai Med Univ), Ohura K¹⁾ (Osaka Dental Univ), Takahashi H. Production of transforming growth factor- β from hepatic mononuclear cells in mice with liver injury. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Meeting. Taipei, Sept. [*J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(Suppl.): A62]
- 2) Fukata M, Sato J, Takagi I, Toda G. Mesalazine preserves colonic mucin composition during the dextran sulfate-induced colitis in mice. *Digestive Disease Week ASGE Annual Meeting* 2002. San Francisco, May.
- 3) Fukata M, Sato J, Takagi I, Toda G. Connexin 43 expression of the intestinal macrophage in patients with Crohn's disease. The Sixth Joint Meeting of the Japan Society of History and Cytochemistry and the U.S. Histochemical. Washington, July.
- 4) Xiao-Yan Lin¹⁾, Hanada S (Kyushu Cardiovasc Center), Uozumi K¹⁾, Utsunomiy A (Kagoshima Hosp), Arima T¹⁾ (Kagashima Univ), Takahashi H. Expression of SF-25 Antigen in Adult T-Cell Leukemia Cells. Forty-fourth annual meeting

American Society of Hematology. Philadelphia, Dec. [*Blood* 2002; 100: 348a]

- 5) 伊達昌孝(大阪歯大), 高橋 弘. 障害肝における肝リンパ球由来 Transforming Growth Factor- β (TGF- β) の発現. 第 26 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 6) 伊達昌孝¹⁾, 福地和秀¹⁾, 阪田 功¹⁾, 高橋 弘, 大浦清¹⁾ (大阪歯大). 口腔内腫瘍に対する PAD-S31 を用いた Photodynamic therapy (PDT) の検討. 第 23 回日本レーザー医学会総会. 大阪, 11 月. [*日レーザー医学会誌* 2002; 23(3): 166]
- 7) 吉川哲矢, 成相孝一, 並木禎尚, 伊達昌孝(大阪歯大), 馬橋康雄, 湯本陽子, 宇賀英子, 高橋 弘. Photodynamic therapy (PDT) によるヒト肝癌細胞のアポトーシス誘導. 第 23 回日本レーザー医学会総会. 大阪, 11 月. [*日レーザー医学会誌* 2002; 23(3): 165]
- 8) 吉川哲矢, 成相孝一, 並木禎尚, 湯本陽子, 宇賀英子, 高橋 弘. ダイオードレーザーによるヒト肝癌細胞の内因性ガスパーゼの活性化. 第 27 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 9) 細川 歩¹⁾, 山田康英¹⁾, 島田安博¹⁾, 松村保広¹⁾, 室圭, 並木禎尚, 白尾国昭¹⁾ (がんセンター中央病院). Weekly hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and subsequent systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer. 第 61 回日本癌学会総会. 東京, 10 月.
- 10) 成相孝一, 吉川哲矢, 湯本陽子, 宇賀英子, 馬橋康雄, 並木禎尚, 伊達昌孝(大阪歯大), 高橋 弘. Photodynamic therapy (PDT) によるヒト肝癌細胞アポトーシスの誘導. 第 119 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 11) 成相孝一, 吉川哲矢, 並木禎尚, 湯本陽子, 宇賀英子, 馬橋康雄, 高橋 弘. ノードラットにおけるヒト肝癌細胞の肝内移植法の確立とデジタルエコーによる肝腫瘍の検出. 第 27 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 12) 成相孝一, 吉川哲矢, 並木禎尚, 湯本陽子, 宇賀英子, 高橋 弘. 非焼灼レーザー光によるヒト肝細胞の治療効果. 第 27 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 13) 成相孝一, 森松未知, 青木正隆, 岩城隆昌, 大川 清. 過排卵誘起時に観られる異常卵子の出現について. 第 17 回日本生殖免疫学会. 大阪, 11 月.
- 14) 成相孝一, 塚田陽子, 宇賀英子, 吉川哲矢, 並木禎尚, 高橋 弘. 免疫不全動物を用いたヒト肝癌の正所性移植モデルの作製. 第 26 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 15) 塚田陽子, 成相孝一, 並木禎尚, 宇賀英子, 吉川哲矢, 高橋 弘. 伊達昌孝(大阪歯大). Photodynamic therapy (PDT) によるヒト肝癌細胞アポトーシスの誘導. 第 26 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 16) 並木 珠, 並木禎尚, 高橋 弘. 消化器癌組織にお

ける Fas リガンド および TGF- β 遺伝子の発現: Laser microdissection (LMD) と Real Time PCR を用いた解析. 第 26 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.

- 17) 並木禎尚, 成相孝一, 高橋 弘. リボゾーム光感受性物質を用いた胃癌の Photodynamic therapy (PDT) 療法. 第 26 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.
- 18) 高橋 弘, 吉川哲矢, 成相孝一, 湯本陽子, 宇賀英子. ヒト大腸上皮細胞における IL-18 の発現. 第 27 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 19) 高橋 弘, 吉川哲矢, 成相孝一, 湯本陽子, 宇賀英子. エンドキシン (LPS) および Th1 サイトカインによる大腸粘膜の障害誘導. 第 27 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 20) 高橋 弘. (シンポジウム) B 型肝炎ウイルスの構造解析に基づいた新しい抗ウイルス戦略の可能性. 第 38 回日本肝臓学会総会. 大阪, 6 月. [肝臓 2002; 43(10): 466-76]
- 21) 高橋 弘. B 型肝炎ウイルスの構造解析に基づいた新しい抗ウイルス戦略の可能性. 第 26 回成医会柏支部例会. 柏, 7 月.

IV. 著 書

- 1) 高橋 弘. 生命科学者のための実践 / 英文 email 講座: 研究に役立つそのまま使えるメール実例集. 東京: 羊土社; 2002.

V. その他

- 1) 高橋 弘. 痛: 免疫からの逃避—Fas/Fas リガンドシステムの役割—. 第 6 回泌尿器科 Molecular Medicine 談話会. 東京, 4 月.
- 2) 高橋 弘. (特別講演) B 型肝炎ウイルスの構造と DDS に基づいた新しい抗ウイルス戦略. 先端医学へのアプローチ研究会. 東京, 6 月.
- 3) 高橋 弘. 臨床医学研究所活動報告. 慈恵医大柏病医報 2002; 9(1): 72-4.
- 4) 高橋 弘. 英語発表なんてこわくない: 高い評価を得るための秘訣: 第 1 回イントロダクション. JAPAN CLIPPING TODAY 2002; 2 月号: 19.
- 5) 高橋 弘. 英語発表なんてこわくない: 高い評価を得るための秘訣第 6 回(最終回)国際学会でのポスター発表のポイント. JAPAN CLIPPING TODAY 2002; 12 月号: 15.

医用エンジニアリング研究室

室長・教授: 古幡 博 生体医工学・血行力学・超音波診断学・超音波治療学・分子医工学・薬物投与法・医療電磁環境工学

研究概要

I. 経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発

従来遂行していた「経頭蓋超音波照射併用による梗塞脳循環血流再開通技術」を元に、臨床適用可能な「経頭蓋超音波脳血栓溶解装置」の実用化技術の展開を実施した。特に、経頭蓋超音波カラー・ドプラ断層法を併用する超音波治療システムのための、実用化要素技術開発を超音波企業と共同開発中である。脳神経外科, (株)日立中央研究所, (株)日立メディコとの共同研究。

II. 経頭蓋的超音波脳血栓溶解療法の神経学的改善と安全性評価

ラット脳梗塞モデルを用い、経頭蓋的超音波照射がもたらす神経学的改善を評価した。脳塞栓による神経学的障害度 5 段階の 3 以上の病態に対し、経頭蓋的超音波法によってスコア 2 以下に改善できたものを評価した。血栓溶解剤単独投与群に比べ、超音波併用群の有効な傾向を認めた。同時に組織学的には梗塞領域の減少と正常組織への無害性を証明した。加えて、再灌流障害についても検討した。脳神経外科, 実験動物施設との共同研究。

III. 経頭蓋的超音波ドブラ法と併用した血栓溶解療法の実験的検討

経頭蓋的超音波ドブラ法 (TCD) の最新開発機 Power M-mode Doppler 法と治療用 500 kHz 超音波インターミット照射法とを共用可能な特殊プローブを開発した。同一のプローブから診断用の超音波と治療用の超音波を交互に発射し、血流再開通状態を監視しながら血栓溶解療法を実施する方法である。この新たな手法の有効性を家兎両側股動脈を用いて検証した。脳神経外科, Spencer Inc., 実験動物施設との共同研究。

IV. 中枢神経系への超音波遺伝子導入法の研究

マウス脳スライス標本を用い、低周波数連続波の超音波による naked DNA の遺伝子導入実験を行

い、その有効性を示した。その際、含気製剤を用いることの有効性も示した。微生物第一、上智大学との共同研究。

V. 経皮的超音波 DDS による神経伝達制御の研究

超音波の音響力学的作用を活用した DDS 手法を研究開発中である。特に神経系への活用を目指し、局所麻酔やペイン治療に供し得る経皮的超音波照射 DDS を検討している。ヘアレスマウスの尾根部に超音波力学的方法でリドカイン溶液を噴射し、その神経麻痺程度を評価した。その結果、一過性の神経ブロックが可能であることを確認した。さらに、本法の安全性とメカニズムを評価するため、病理標本を作製し検討している。麻酔科との共同研究。

VI. 抗血栓性形状記憶合金製ステントの実用化研究

留置位置の移動可能な形状記憶合金製のステントを開発した。動物実験にて良好な生体適合性を示し現在臨床応用に向けて準備中である。このステントを利用し PTCA 後の再狭窄予防を目的とした冠動脈用ステントグラフトを作製した。グラフトの材料としてはシルクポリエステルを使用し、グラフトの内面をコラーゲンコーティングし、そこに He イオンを照射した。このステントグラフトは良好な抗血栓性と内皮細胞接着性を有する事が *in vitro* テストで確認され、現在動物実験にてその生体適合性を検討中である。独協医科大学、理化学研究所との共同研究。

VII. 移動体通信機器による医療機器への電磁波影響

新通信方式を含む携帯電話等による電波が医療機器に及ぼす影響を調査した。特に植込み型心臓ペースメーカ及び、植込み型除細動器への影響を調査した。その結果、IMT2000 などの新方式において、電磁波障害の発生率は低下し、電磁両立性 (electromagnetic compatibility) の向上が明らかとなった。

なお、本調査研究は総務省からの委託による電波産業会「電波の医療機器への影響調査研究会」(座長：高倉公朋 東京女子医科大学学長) の下で行われた。電波産業会、NTT-AT、日本医療機器関係団体協議会、日本心臓ペースメーカ協議会との共同研究。

VIII. IH 電磁調理器による植込み型心臓ペースメーカへの電磁波障害

電磁調理器が及ぼす植込み型心臓ペースメーカへ

の影響を実使用環境状態を作り、ヒトファントムを用いて調査した。その結果、鍋やポットなどの至近距離において影響が発生することを示した。電気工業会、日本品質保証協会、日本心臓ペースメーカ協議会との共同研究。

IX. ナノメディシン実用化基盤データベースの構築

ナノテクノロジーを活用するナノメディシンの実用化を加速するため、シーズとしてのナノテクノロジー情報、ニーズとしての医療現場の要望情報などを収集し、インターネット上でフォーラムの実現に向けたシステムの開発を行った。特に内外のシーズ情報、アンケートによる臨床要求(生体適合性材料、ナノ DDS、ナノデバイス、ナノイメージ)の収集を行った。(財)医療機器センター、東京女子医科大学、国立循環器病センター、三菱総研との共同研究。

X. 医療機器のための Evidence 情報の調査研究

医療機器技術個別の科学的根拠データを収集し、研究開発やインフォームドコンセントに資するデータベース化を考え、循環器科治療技術に関する randomized clinical trials レベルの根拠文献調査を行った。(財)医療機器センター、東京女子医科大学、三菱総研との共同研究。

XI. その他

1) 医工学治療学会「栓子監視と治療分科会」代表世話人を務めた。

「点検・評価」

研究面：次の目標をかかげて研究を行った。

1) 超急性期脳梗塞治療に用いる経頭蓋超音波法の基礎データを完備すること。

2) 分子音響治療法として、遺伝子導入法の中枢神経系への活用、神経伝達制御(ブロック)の基礎データを積むこと。

3) ナノメディシン技術関連のデータベース化。

成果：目標 1 は厚労省科研費補助金を元に達成した。

目標 2 は達成し、国際学会誌への投稿などの準備が出来た。

目標 3 は学内外の協力を得て、一歩進展した。

実績は、原著 3、総説 1、学会発表 36、各種研究報告書 5 編となり、原著の不足が反省された。

教育面：研究室配属臨床実習の学生がいなく残念であった。

社会面：行政からの依頼に応え、厚生労働省や総務省の調査・研究に協力し班長、班員、座長代理として努力し報告書を取りまとめることができた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H. Can Transcranial Ultrasonication Increase Recanalization Flow With Tissue Plasminogen Activator?. *Stroke* 2002; 33: 1399-404.
- 2) Miwa H, Kino M, Han L, Takaoka K, Tsujita T, Furuhashi H, Sugiyama M, Seno M, Morita Y, Kimura Y, Okuda H. Effect of ultrasound application on fat mobilization. *Pathophysiology* 2002; 9: 13-9.
- 3) Shiohara T¹⁾, Uebo C¹⁾ (¹Kyoto Takeda Hosp), Makino M²⁾, Mizuno T²⁾, Nakajima K²⁾ (²Kyoto Pref Univ Med), Furuhashi H. Acetazolamide Vasoreactivity in Vascular Dementia and Persistent Vegetative State Evaluated by Transcranial Harmonic Perfusion Imaging and Doppler Sonography. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 445-53.
- 4) 櫻井淑男, 米良泰彦, 仁田坂謙一, 古幡 博, 谷藤泰正. 観血的動脈血圧測定システムに対する電磁波の影響について. *循環制御* 2002; 23(2): 148-52.

II. 総説

- 1) 古幡 博, 馬目佳信. 超音波遺伝子導入法の展開. *BME* 2002; 16(7): 3-7.

III. 学会発表

- 1) 中川清隆, 古幡 博, 谷藤泰正, 天木嘉清. 経頭蓋超音波ドブラの安全性検討—長時間モニタリングによる頭蓋内温度上昇効果に関する実験的検討—. 第7回日本心臓血管麻酔学会学術大会・総会. 神戸, 9月.
- 2) 古幡 博. EBMを考慮した開発評価. 第41回日本ME学会大会. 京都, 5月.
- 3) Furuhashi H. Recent Advances of Transcranial Ultrasonic Thrombolysis in Neurosonology. Taiwanese society of ultrasound in medicine 2002. Taipei, Oct.
- 4) 佐口隆之, 尾上尚志, 阿部俊昭, 古幡 博. 急性脳塞栓発症3時間経過後の経頭蓋超音波脳血栓溶解治療法適用による神経学的改善率のin vivo実験評価. 第5回日本栓子検出と治療研究会. 広島, 11月.
- 5) 東 隆, 梅村晋一郎, 古幡 博. 経頭蓋骨超音波治療のための骨の超音波透過率に関するFDTD法を用いた基礎検討. 第23回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム. 金沢, 11月.

- 6) 三村秀毅, 椎尾 康, 中森知毅, 今福一郎, 安倍川卓(横浜労災病院), 古幡 博. 超音波造影剤を用いたTC-CFIによる脳梗塞病型分類別のMCA流速の検討. 第43回日本神経学会総会. 札幌, 5月.
- 7) 三輪博秀(三輪サイエンス研), 池田義雄(タニタ体重研), 佐々木温子(東京衛生病院), 古幡 博, 杉山允宏(愛媛大), 周 哲男(東京肥満研), 土田 隆(磯子中央脳神経外科病院), 高梨真教(高梨クリニック). NARL超音波照射による局部やせの実証一人での実証編一. 第4回国際音響化学療法シンポジウム. 福岡, 12月.
- 8) 佐口隆之, 石橋敏寛, 古幡 博, 秋山雅彦, 中川清隆, 中山尚人(上智大), 尾上尚志, 阿部俊昭. ラット虚血脳組織における超音波照射の影響. 第41回日本ME学会大会. 京都, 5月.
- 9) 佐口隆之, 石橋敏寛, 秋山雅彦, 尾上尚志, 阿部俊昭, 中山尚人(上智大), 中川清隆, 古幡 博. ラット自家脳塞栓モデルによる経頭蓋超音波併用血栓溶解療法の評価. 第21回日本脳神経超音波学会. 広島, 5月.
- 10) Saguchi T, Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H. Evaluation of Thrombolysis with transcranial ultrasonication using a rat autologous thromboembolism model. 7th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Bern, May.
- 11) Nakagawa K, Hajiri H, Amaki Y, Tanifuji Y, Furuhashi H. Non-puncture Neural Blockade by Ultrasound: In vivo Study of Caudal Plexus Blockade in Mice. American Society of Anesthesiologists Annual Meeting. Orlando, Oct.
- 12) 中川清隆, 中山尚人(上智大), 佐口隆之, 古幡 博. 超音波によるヒト血液凝固時間に対する影響検討. 第41回日本ME学会大会. 京都, 5月.
- 13) 古幡 博. (教育講演)超音波の物理作用を観る—治療法の模索—. 第21回日本脳神経超音波学会. 広島, 5月.
- 14) 古幡 博. (シンポジウム)微小栓子自動検出と脳血管障害. 日本超音波医学会第75回学術集会. 木田(香川), 6月.
- 15) 古幡 博. Embolus研究の展望—医工学の立場から—. 第5回日本栓子検出と治療研究会. 広島, 11月.
- 16) Shiohara T¹⁾, Uebo C¹⁾ (¹Kyoto Takeda Hosp), Makino M²⁾, Mizuno T²⁾, Nakajima K²⁾ (²Kyoto Pref Univ Med), Furuhashi H. Comparison of Transcranial Brain Tissue Perfusion Images Between Ultraharmonic, Second Harmonic, and Power Harmonic Imaging. 7th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral

Hemodynamics. Bern, May.

- 17) 古幡 博, (特別講演)経頭蓋超音波による脳血栓溶解療法の最新動向. 第6回関東甲信越神経・脈管超音波研究会, 伊勢原, 2月.
- 18) Saguchi T, Furuhashi H, Ishibashi T, Onoue H, Abe T. Evaluation of transcranial ultrasonic thrombolysis—in vivo study in a thromboembolic model of rats—. 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seattle, July.

V. その他

- 1) 長谷川慧重(医療機器セ), 桜井靖久(女子医大), 古幡 博, 大森豊緑, 依田紀彦(国立循環器病セ). 平成14年度厚生労働科学研究費補助金 萌芽的先端医療技術推進研究事業(ナノメディシン分野)ナノメディシンの実用化基盤データベース開発及び評価に関する研究報告書. 2003.
- 2) 一之瀬昇(早大), 田中順三(物質・材料研究機構), 古幡 博. 平成14年度素材産業技術対策調査(無機新素材産業の技術対策調査研究)一重点技術課題推進調査一委託調査研究報告書. 2003.
- 3) 桜井靖久(女子医大), 古幡 博, 箭内博行(医療機器セ). 平成14年度厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 医療機器技術の基盤的EBMデータベースの構築に関する調査研究報告書. 2003.
- 4) 箭内博行(医療機器セ), 古幡 博, 山本章博(日本医療器材工業会). 平成14年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 医療事故防止のための医療用具の製品改良のあり方に関する緊急調査研究報告書. 2003.
- 5) 半田伸夫(半田医院), 松本昌泰(広島大), 古幡 博. 頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン(案). Neurosonology 2002; 15(1): 20-34.

薬物治療学研究室

教授: 景山 茂 臨床薬理学・糖尿病・高血圧

研究概要

当研究室は1995年7月に発足した。名称を臨床薬理学ではなく薬物治療学とした。わが国では臨床薬理学というと新薬開発のための臨床試験, すなわち治験を中心に扱う分野であるという誤った認識が一部にある。当研究室では, 治験に特に重点を置くのではなく, 内科薬物治療学が中心となるアカデミアにおける臨床薬理学を実践することが主旨である。そこでこの名称を発足時より採用した。

I. 薬剤反応性遺伝子に関するフィールド研究

薬物の効果や副作用発現の有無を事前に知り, 各個人に適切な薬物療法を行うことは21世紀の大きなテーマである。このため, ある地域住民を対象とした薬剤反応性遺伝子調査に関する準備を他学との共同研究で進めている。既に一部の薬物代謝酵素の遺伝子多型の解析結果が出ている。

II. 降圧薬に関する大規模臨床試験

降圧療法の目的は, 血圧を下げることにより高血圧症の合併症である心血管イベントを減少させることである。しかしながら, 薬の発売の時点では降圧効果は確認されているが, 降圧療法 true endpoint である心血管イベントの抑制は確認されていない。ところで, わが国ではカルシウム拮抗薬の降圧薬としての処方頻度は高く, 約7割の高血圧患者に投与されている。しかしながら, 心血管イベントの抑制という true endpoint の確認は欧米を中心にこの数年でようやく確認されたに過ぎない。そこで, 心血管イベントには民族差があるため, 日本人におけるカルシウム拮抗薬の true endpoint を確認すべく大規模臨床試験実施の準備を行っている。

III. 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以前に終了した。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬についての無作為化比較試験を終了し、論文化している。

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。

IV. 新 GCP と治験に関する活動

新 GCP の施行に伴いわが国の治験を取り巻く環境は一変した。本学でも 1998 年 7 月に附属病院に治験管理室の設置が承認され、1999 年 2 月に開設された。現在 7 名の治験コーディネーターが、活動している。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。2001 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 75% 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高血圧の治療薬に関する研究を行っている。

ヒトを対象とする研究はわが国では立ち後れている。とりわけ被験者のリクルートに困難を来している。これは一研究室の問題ではなく、わが国の医療制度や社会の伝統・文化に関係することなので一朝一夕の解決は困難である。しかし、治験管理室の活動を通じてこの点も解決したいと考えている。

ゲノム時代を迎え patient-oriented の臨床研究においても pharmacogenomics の導入は不可欠である。2002 年度にはこの方面の研究を行うべく他学との共同研究を開始した。

わが国では新 GCP 施行後、治験環境は整備されてきたが研究者の自主研究による臨床試験の環境はまったく整っていない。大規模臨床試験を行うべく準備を開始した。

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

2001 年度は治験コーディネーター 10 名 (専任 7 名, 兼任 3 名) および治験管理室専属の事務局員 3 名が活動しており、本院の治験環境は大幅に改善した。今後は治験管理室の体制が単に治験に留まることなく、臨床研究全般を推進する施設に発展することが望まれる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Samizo K¹⁾, Kawabe E¹⁾, Hinotsu S¹⁾, Sato T¹⁾, Kageyama S, Hamada C (Science Univ Tokyo), Ohashi Y¹⁾, Kubota K¹⁾ (¹Univ Tokyo). Comparison of Losartan with ACE inhibitors and dihydropyridine calcium channel antagonists. A pilot study of prescription-event monitoring in Japan. Drug Saf 2002; 25(11): 811-21.

II. 総説

- 1) 北村正樹, 景山 茂. 市販後調査における医師・薬剤師間連携の重要性. 薬局 2003; 54(1): 15-9.
- 2) 景山 茂. 糖尿病合併高血圧の薬物療法. 東京内科医会誌 2002; 18(2): 89-93.
- 3) 景山 茂. 糖尿病治療における EBM. Ther Res 2002; 23(10): 1963-8.

III. 学会発表

- 1) Kageyama S. Variability in disease definition and diagnosis: Impact on the conduct and outcome of clinical trials: A case-study on antidiabetic drugs. The 2nd APEC Workshop on Bridging Study. Tokyo, Sept.
- 2) 景山 茂. (宿題報告)インスリン抵抗性と高血圧. 第 119 回成医会総会, 東京, 10 月.
- 3) 山本純子, 櫻井達也, 石橋健一, 三村 明, 横田邦

信, 景山 茂. 本態性高血圧患者のインスリン抵抗性の評価—グルコースクランプ法を用いて. 第 25 回日本高血圧学会総会. 東京, 10 月.

4) 景山 茂. (シンポジウム)「研究者主導の臨床研究の在り方」今後の糖尿病治療薬の臨床試験. 第 23 回日本臨床薬理学会. 大阪, 12 月.

5) Kageyama S. Collaboration of Clinical Trials. 第 1 回日中臨床薬理・第 6 回日中薬理 Joint Meeting. Beijing, Nov.

V. その他

1) 景山 茂. SMO の活用とその問題点: SMO のあり方: アカデミアの立場から. 臨薬理 2002; 33(4): 141-2.

2) 景山 茂. (シンポジウム)生活習慣病治療薬一付随的作用と予後—: 生活習慣病の薬物療法と予後. 第 22 回日本臨床薬理学会年会. 横浜, 12 月. [臨薬理 2002; 33(3): 531S-2S]

臨床研究開発室

教授: 栗原 敏

(兼任)

講師: 浦島 充佳 分子分類・臍帯血研究・疾病素因

講師: 松島 雅人 糖尿病合併症の診断精度
(兼任)

研究概要

I. 臨床研究開発室

我々のミッションは、各臨床部門と協力して慈恵から臨床エビデンスを世界に発信し、医療の進歩に貢献することにある。ミッションを遂行するための戦略として、プロジェクトベースの個別相談（直接支援）と、疫学・生物統計学コースを行うことによる教育（間接支援）がある。

II. 第 2 回慈恵クリニカルリサーチコース

平成 14 年度（第 2 回）は学内だけでなく学外も対象とし、臨床研究の方法論に関して 20 回（1 回 2 時間）にわたり夜間セミナーを行っている。120 名の定員に対し、140 名以上の応募があった。第 3 回は 27 回に増やし、学内外関係無く有料とする予定である。前回、学内対象者は無料で参加できるシステムであったが、無料参加者に限って参加率が悪かったからである。他大学に先駆け行った試みであり、現在、他大学でも同様のコースを立ち上げる動きが見られる。慈恵小児科医局、内視鏡部医局において臨床研究の方法論を講演した。

III. 臨床研究コンサルティング

平成 14 年 5 月に大学 1 号館に移ったのを機にコンサルティングルームを本格的に起動させた。臨床試験プロトコル、臨床研究・看護研究の相談、データの解析など相談件数は増え、延べ約 180 名の来室者があった。特に内視鏡部と 21H 看護部との共同研究において臨床研究開発室がデータモニターセンター機能をスタートさせた点は平成 14 年度の大きな進歩である。学内はもとより、他大学や千代田保健所などのコンサルトおよびデータ解析を請け負った。コンサルトした中で英語論文となったものを列挙する。

1. Endothelin Protein Expression as a Significant Prognostic Factor in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. Eur J Cancer

2. Inhibition of arthritis by systemic administration of endostatin in passive murine collagen induced arthritis. *Ann Rheum Dis*

3. Infrared Ray Electronic Endoscopy Combined with Indocyanine Green Injection for Sentinel Nodes of Patients with Gastric Cancer. *Br J Surg* (in press)

IV. 癌の分子分類

食道癌, 神経芽細胞腫に関しては英語論文として報告した。

1. Gene Expression Ratios of Paired Cancerous and Normal Tissue Predicts Relapse of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res*

2. Gene and protein expression profiling during differentiation of neuroblastoma cells triggered by 13-cis retinoic acid. *J Ped Hematol/Oncol*

V. 臍帯血研究

妊娠中, 母親から胎児へ移行した重金属が小児の知的発育にどのような影響を与えるかを検証する。さらに tryptophan/kynurenin を測定して小児行動, アレルギー等との関連を調査している。

佐渡総合病院と慈恵医大本院で合計 250 の臍帯血サンプル収集およびアンケート調査を行った。予想以上に参加人数が少ない為, 他施設にも協力を依頼中である。

臍帯血研究の sub-study として双胎研究も行っている。慈恵では年間 40 組以上の双胎児の出産がある。一卵性双胎と二卵性双胎の知能, 行動を比較することにより, 遺伝的要素がどの程度人の知的発達, 行動, 性格に影響を及ぼすかを研究している。

基礎研究として, 臍帯血由来樹状細胞の特性を成人のものと比較している。結果より免疫寛容の機序の一部を解明できることが期待される。将来的には免疫抑制剤に関する創薬に進展させる。

VI. 疾病素因の研究

遺伝子多型 (SNPs) と病態

透析患者における, 二次性副甲状腺機能亢進症と関連の深い遺伝子を通常の chi-square test, ANOVA でスクリーニングし, permutation test で確認した。さらにハーバード大学の開発した haplotyper を用いて, 本当に病気と関連する遺伝子多型を決定していく (論文作成中)。今後, 糖尿病における合併症発生病素因に関して研究を進めていく予定である。

VII. 糖尿病合併症の診断精度

感度と特異度から ROC を描く。他の診断法の評価にも応用できる。(論文投稿中)

VIII. 気象データからの感染症流行予測

地球温暖化の健康に及ぼす影響に関する研究で, 環境省からの委託を受けるとともに, WHO 会議にも共同研究施設として参加した。

1. A Seasonal Model to Simulate Influenza Oscillation in Tokyo. *Jpn J Inf Dis*

2. Seasonal Models of Herpangina and Hand-Foot-Mouth Disease to Simulate Annual Fluctuations in Warming Tokyo. *Jpn J Inf Dis*

学生実習: 喘息発作を誘発しやすい気象条件を統計解析し, 英語論文として発表した (平成 15 年 2 月掲載)。

1. Influence of Climate Factors to Emergency Visits for Childhood Asthma Attack. *Ped Int* (in press)

IX. 講演依頼

1. 東京医大 (4 回シリーズで 2002 年度は 2 回)
2. 共立薬科大学
3. MOSS (CRO)
4. くすりの適正使用を考える会

「点検・評価」

2002 年度は臨床研究開発室が発足して実室 1 年目であった。残念ながら 2002 年度には英文論文を報告できなかったが, 2003 年度には, 臨床研究開発室と各臨床科との共同で英文論文 5 編が press となり, 3 編が in press の状態で, 2 編が投稿中と成果をあげつつある。更に数編の研究に関して年内にまとめて投稿する予定である。その点, 順調なスタートをきったと自己評価している。

現在, 臍帯血研究を含めた大型の臨床研究が進行中である。この先 3 年間は臨床研究における英語論文の数を増やすことを, それ以降は慈恵発の臨床研究を世界のトップジャーナルに報告することを目指す。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 浦島充佳, 鈴木邦明 (鈴木クリニック), コンピュータ・ゲームが子どもの行動に及ぼす影響。小児保健研 2003; 62(8): 50-6.
- 2) 佐野浩斎, 宇都宮一典, 蔵田英明, 松島雅人, 縣俊

彦, 成宮 学, 平塚 任, 清水英佑, 田嶋尚子. 糖尿病早期腎症に対するプロブコールの有用性の検討. Ther Res 2002; 23(7): 1487-95.

II. 総 説

- 1) 松島雅人. 日本糖尿病学会 (JDS) 診療ガイドライン. 日臨 2002; 60(suppl. 9): 161-6.
- 2) 松島雅人. 糖尿病の疫学. Medicina 2002; 40(3): 385-8.

III. 学会発表

- 1) 浦島充佳. (シンポジスト) 高木兼寛による仮説の証明. 第 36 回日本ペインクリニック学会. 宮崎, 7 月. [日本ペインクリニック会誌 2002; 9(3): 157]
- 2) 浦島充佳. (シンポジスト) スタディデザインの方法論. 第 29 回日本小児薬理学会. 東京, 9 月.
- 3) 浦島充佳. (シンポジスト) NBC テロリズム パブリックヘルスから考えるテロ危機管理. 第 110 回静岡県東部医学会. 富士, 10 月.
- 4) 浦島充佳. (シンポジスト) ECMO Traial critical care におけるランダム化と臨床試験. 第 4 回臨床薬理研究会. 浜松, 6 月.
- 5) 松島雅人, 井坂 剛, 立川康則¹⁾, 秦 操²⁾, 海老沢高憲, 成宮 学³⁾ (1)国立西埼玉病院), 法橋 建. プライマリケアで使える糖尿病性末梢神経障害スクリーニング-Semmes-Weinstein Monofilament タッチテストの検者間一致率 (κ 値) の評価. 第 11 回日本総合診療医学会. 札幌, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 松島雅人. 第 10 章 批判的吟味の活用: EBM の実践. 縣 俊彦 編. EBM-医学研究・診療の方法論. 第 2 版. 東京: 中外医学社; 2002. p. 117-41.
- 2) 松島雅人. 第 1 章 EBM の定義の変遷. 縣 俊彦 編. EBM-FAQ で学ぶ理論と実践. 東京: 中外医学社; 2003. p. 2-7.
- 3) 松島雅人. EBM の evidence の批判的吟味・解釈はどのように行うのでしょうか? (1) 概論. 縣 俊彦 編. EBM-FAQ で学ぶ理論と実践. 東京: 中外医学社; 2003. p. 298-304.

V. その他

- 1) 松島雅人. [糖尿病にどう対処するか] 糖尿病とは糖尿病の疫学. Medicina 2003; 3: 385-8.
- 2) 浦島充佳. [臨床医ができる基礎研究] 研究計画の立て方 Operating Characteristic (O C) Curve. こころの臨ア・ラ・カルト 2002; 21(4): 444-8.

実験動物研究施設

教授: 大川 清 腫瘍生化学・病態生化学
(兼任)

助教授: 岩城 隆昌 実験動物学 (特に齧歯類の解剖学・実験動物関連器具・装置の開発・ビーグル犬の繁殖生理学)

研究概要

I. マウスとラット断面解剖アトラス出版

近年, 各系統のマウスやラットの遺伝学的情報がデータベースや内外研究所等のホームページから, 簡単に得られるようになったが解剖学的な情報は未だ十分とは言い難い状況が継続している。我々は平成 5 年に, 実験動物の断面解剖アトラス・ウサギ編 (チクサン出版社: 英語, ラテン語, 日本語併記) を, 平成 9 年に実験動物の断面解剖アトラス・ラット編 (チクサン出版社: 英語・日本語併記) を, そして平成 13 年にマウスの断面解剖アトラス: (アドスリー・丸善: 英語日本語併記) を作成出版した。このマウスアトラスは米国ライフサイエンスプロダクトの 1 つ Braintree Scientific, Inc. のホームページ上 (<http://www.braintreesci.com>) で世界初のカラー写真によるマウス解剖アトラスで, 現在入手可能なマウスアトラスとして最高の出版物であると紹介された。それを機会に海外から購入や委託販売依頼の申し込みが生じ, 現在, 日本を含め世界 15 カ国 (日本, 米国, カナダ, イギリス, フランス, ドイツ, スペイン, イタリア, スイス, スウェーデン, エストニア, オランダ, イスラエル, 中国, 韓国) に販売されている。この関係で, 平成 9 年に国内向けに出版したラット解剖アトラスの海外出版要請が海外の書籍販売社から高まり, 現在, 実験動物の断面解剖アトラス・ラット編の国際版を出版するための準備を解剖学 1 と共同で行っている。

II. *Mus musculus molossinus* ならびに *Phodopus campbelli* を用いた実験用系統の育成と有用性探索

近年の多岐にわたる医科学研究領域に貢献するため, 従来の実験用マウスと遺伝的な隔たりが大きい日本産野生マウス (*Mus musculus molossinus*) 近交系育成, ならびに多様な実験動物確保のために非ネズミ亜科のキャンベルハムスター (*Phodopus campbelli*) より実験用系統開発と, それらの有用性

探索を行っている。

今年度それらを用いて、本学内の他講座との共同研究が二件開始された。生化学講座第2との共同研究として、育成された新規日本産野生マウス由来近交系の1つ；MSKRをドナー系統に用いて、ポリアミンの負の調節因子；アンチザイムノックアウトのスピードコンジェニック系統の育成を開始した。また、熱帯医学講座ならびにDNA医学研究所・分子免疫学研究部門との共同研究として、新規日本産野生マウス由来近交系の各種サイトカイン動態を調査し、MSKR系統において特異な低値を示すインターロイキンが存在することが明らかになり、その遺伝学的解析が現在進行中である。

III. 実験動物施設を利用する講座等との共同研究

本学において行われる動物実験に関するアドバイスなどの研究支援も我々の大切な研究教育活動の1つである。本年度に行われたこれらの研究支援は以下の通りである。

- 1) 超音波を用いた血栓溶解に関する研究 (ME研究室)
- 2) 漢方製剤を用いた腸管運動の制御に関する研究 (外科学講座)
- 3) ラジアルフロー型バイオリアクターによる人工肝の開発と応用に関する研究 (生化学1 & 2, 内科学・臨床検査医学, 外科学, 脳外科学, 病理学, 薬理学)。

「点検・評価」

今回は施設移転と移転後の立上げの為に全勢力を費やした。結果、大学1号館地下1階と地下2階に継続中の研究が滞ることなく実験中の動物を無事移転できた。新築された実験動物施設は、今後の本学の実験動物を使用した研究活動を大きく支えることができるものと確信している。

解剖学第1と共同で製作したマウスの断面解剖アトラスは、三作目の解剖アトラスで、現在入手可能なマウスアトラスとして最高の出版物であると内外の実験動物関係者から称され、日本を含め内外15カ国で販売されている。さらにこれが発端となり、平成9年に国内で出版したラットアトラスが海外で注目され、この国際版の発行が決定し、現在その制作に着手している。

社会的活動

当施設の岩城は日本実験動物技術者協会の理事・編集部長として実験動物技術誌の発行、また公私立大学実験動物施設協議会幹事・調査編集委員長とし

同協議会記録No.10(年1回発行)の作成を行った。また岩城は日本実験動物学会の評議員、日本実験動物環境研究会の幹事、東京都獣医師会生物医学支部事務局、日本実験動物技術者協会関東支部幹事、日本実験動物医学会・認定試験問題作成委員等の社会的活動を行っている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Iwaki T, Hayakawa T. Study for ultramicroscopic anatomy of the mouse II. *Exp Anim* 2003; 52(3): 226.
- 2) Watanabe N, Tomimori Y, Saito K, Miura K, Wada A, Tsudzuki M, Fukuda Y. Chymase inhibitor improves dermatitis in NC/Nga mce. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 229-34.
- 3) 渡辺直熙, 高橋尚彰, 五十嵐雅陽, 和田あづみ, 松田浩珍, 館田智昭. NC/Nga マウスのアトピー性皮膚炎に伴う搔破行動に及ぼす塩酸フェキソフェナジンの影響. *Prog Med* 2002; 22: 2167-71.
- 4) 岩城隆昌, 小林浩司, 西村孝雄. 新しい床敷としての消臭布に関するマウスを用いた予備試験的検討. *実験動物と環境*. 2003; 11(1): 30-6.
- 5) Kimura N, Iwaki T, Matsuura T. Electroencephalogram in a swine model of fulminant hepatic failure induced by α -amanitine and endotoxin. *J Pharm Sci* 2003; 91(Suppl.): 74P.
- 6) Nariai K, Takahashi H. Is TNF- α dependent on effects of prostaglandins in case of luteal angiogenesis? *J Jpn Soc Immunol Reprod* 2002; 17: 27.

II. 総説

- 1) 岩城隆昌. 東京慈恵会医科大学に新設された実験動物研究施設の紹介. *岡山実験動物研究会報*. 2002; 19: 36.

III. 学会報告

- 1) 岩城隆昌, 早川敏之. マウスの顕微解剖画像情報に関する研究. 第49回日本実験動物学会総会. 名古屋, 5月.
- 2) 岩城隆昌, 木村直史, 早川敏之, 松浦和知, 宮田久嗣. ミニブタの脳波測定手技と頭部断面解剖アトラス作成に関する検討. 第134回日本獣医学会学術集会. 岐阜, 9月.
- 3) 成相孝一, 塚田陽子, 宇賀英子, 馬橋康雄, 吉川哲矢, 高橋 弘. 免疫不全モデル動物を用いたヒト肝癌の正所性移植モデル作製の試み. 第26回成医学会柏支部例会. 柏, 7月.

- 4) 成相孝一, 吉川哲矢, 湯本陽子, 宇賀英子, 馬橋康雄, 並木禎尚, 伊達昌孝, 高橋 弘. Photodynamic therapy (PDT) によるヒト肝癌細胞アポトーシスの誘導. 第 119 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 5) 成相孝一, 森松未知, 青木正隆, 岩城隆昌, 大川 清. 過排卵誘起時に観られる異常卵子の出現について: *lpr* マウスを用いた検討. 第 17 回日本生殖免疫学会. 大阪, 11 月.
- 6) 吉川哲矢, 成相孝一, 並木禎尚, 伊達昌孝, 馬橋康雄, 湯本陽子, 宇賀英子, 高橋 弘. Photodynamic therapy (PDT) によるヒト肝癌細胞のアポトーシス誘導. 第 23 回日本レーザー医学会総会. 大阪, 11 月.
- 7) 高橋 弘, 吉川哲矢, 成相孝一, 湯本陽子, 宇賀英子. ヒト大腸上皮細胞における IL-18 の発現. 第 27 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 8) 高橋 弘, 吉川哲矢, 成相孝一, 湯本陽子, 宇賀英子. エンドトキシン (LPS) および Th₁ サイトカインによる大腸粘膜の障害誘導. 第 27 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 9) 成相孝一, 吉川哲矢, 並木禎尚, 湯本陽子, 宇賀英子, 馬橋康雄, 高橋 弘. ノードラットにおけるヒト肝細胞癌の肝内移植法の確立とデジタルエコーによる肝腫瘍の検出. 第 27 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 10) 成相孝一, 吉川哲矢, 並木禎尚, 湯本陽子, 宇賀英子, 高橋 弘. 非焼灼レーザー光によるヒト肝細胞の治療効果. 第 27 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 11) 吉川哲矢, 成相孝一, 並木禎尚, 湯本陽子, 宇賀英子, 高橋 弘. ダイオードレーザーによるヒト肝癌細胞の内因性カスパーゼの活性化. 第 27 回成医会柏支部例会. 柏, 12 月.
- 12) 和田あづみ, 都築政起, 河井和美, 村岡佐知子, 田中正志, 西村正彦. *Mus musculus molossinus* 由来近交系 MSKR 系統の発生工学的基礎特性. 第 49 回日本実験動物学会. 名古屋, 5 月.
- 13) 久城憲寿, 宮下信泉, 和田あづみ, 鈴木 仁, 城石俊彦, 森脇和郎. 野生由来のマウス系統における肺腫瘍発生抵抗性について. 第 49 回日本実験動物学会. 名古屋, 5 月.
- 14) 和田あづみ, 大川 清, 都築政起. ニホンウズラ (*Coturnix japonica*) の羽装突然変異 dominant black および pansy における *Mc1r* 塩基配列多型解析. 日本遺伝学会第 74 回大会. 福岡, 10 月.
- 15) 和田あづみ, 都築政起, 西村正彦, 渡辺直熙, 大川清. *Mus musculus molossinus* ならびに *Phodopus campbelli* を育種素材として用いた新規実験用系統の開発. 成医会. 西新橋, 10 月.
- 16) 和田あづみ, 一柳亞希, 西村正彦, 大川 清, 都築政起. *Phodopus* 属ハムスターから育成された近交系; PMI の特性解析: PMI および別種ハムスターを用い

た mtDNA 部分塩基配列多型解析. 第 76 回関西実験動物研究会. 京都, 12 月.

V. その他

- 1) 岩城隆昌, 木村直史, 宮田久嗣, 松浦知和, 福田隆浩, 羽野寛. 肝不全ブタモデルの作成. 日本私立学校振興・共済事業団高度化推進特別経費「新技術開発研究」報告書「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」研究代表者 (大川 清) 2002 年 10 月; 112-27.
- 2) 岩城隆昌, 木村直史, 松浦知和, 宮田久嗣. 激症肝不全モデル動物の作成とラジアルフロー型バイオリクター人工肝装置の前臨床的検討. 日本私立学校振興・共済事業団高度化推進特別経費「新技術開発研究」報告書「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」研究代表者 (大川 清) 2002 年 10 月; 128-62.
- 3) 羽野 寛, 中山順今, 松浦知和, 岩城隆昌. 肝不全ブタモデル (α -amanitin による肝傷害) における肝臓の病理組織学的検索. 日本私立学校振興・共済事業団高度化推進特別経費「新技術開発研究」報告書「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」研究代表者 (大川 清) 2002 年 10 月; 163-79.

アイソトープ実験研究施設

教授：福田 国彦 放射線診断学
(兼任)
助教授：瀧上 誠 放射線物理学・放射線管理
学
講師：吉沢 幸夫 分子遺伝学

研究概要

I. 黄色ブドウ球菌ミュテーターの分離

自然突然変異率が野生株の $10^3\sim 10^5$ 倍に上昇した変異株をミュテーターと呼ぶ。ミュテーターは、主にグラム陰性菌において発見されているが、黄色ブドウ球菌では、多剤耐性菌が多く分離されるにもかかわらずミュテーターの報告はない。そこで、薬剤耐性獲得におけるミュテーター形質の役割を検討することと、ミュテーターを用いて、薬剤耐性株を作成し、耐性機構解析の材料として用いることを目的に黄色ブドウ球菌ミュテーターの作成を試みた。

大腸菌では、発色基質を含有する平板上で、コロニーの発色の違いによりミュテーターを検出することができる。そこで、発色基質を含む黄色ブドウ球菌選択培地 CHROMagar Staph aureus を用いて、様々な形や色のコロニーを形成する株を分離し温度感受性を調べたところ、異常なコロニーと正常なコロニーで、温度感受性株の分離頻度に差がなかった。一方、NCTC 8325 株を変異原処理して得られた SM 耐性株からは、およそ 2×10^{-2} という高い頻度で温度感受性株が分離された。これは、ミュテーターが温度感受性株の中に存在し、34度で培養を続けるうちに SM 耐性変異が起こったためと考えられる。黄色ブドウ球菌ミュテーターは、SM 耐性を指標にすると効率よく分離できることが明らかになった。温度感受性株 10 株のうち、ts16 と ts25 株だけが、CHROMagar Staph aureus でコロニー発色の異常を示した。他の 8 株に関しては、正常なコロニーだけが生じ、コロニー形態の異常は再現性に乏しかった。

分離された温度感受性株をグラム染色して観察すると、菌体が大きくなっているように思われた。そこで、親株と温度感受性 ts16 株の大きさを電子顕微鏡により観察したところ、温度感受性株では明らかに菌体が大きくなっていた。これは 37 度において ts16 株の DNA 合成が停止するため、2 分裂できずに菌体が巨大化したと考えられる。

II. アイソトープの医学利用および測定法に関する研究

気体状の低エネルギー β 放出体、特にトリチウム(^3H)を、直接測定できる霧状シンチレータを開発した。液体シンチレータを超音波発生装置にかけることにより霧状にし、気体状 ^3H と混合する。この測定法は、測定に先立ちガス状試料を捕集する試料調整が必要なく、捕集装置を使用することによる捕集効率などの誤差要因を取り除ける。シンチレータの第一蛍光体の濃度を増し、超音波発振器の作動条件を最適化することにより、シンチレータの消費量を著しく減らし、計数効率の向上と、動作の安定性を図った。トリチウムの検出限界は、10 分測定で 1.5×10^{-3} Bq/ml であった。

高屈折率セラミックによる低エネルギー β 放出体のチェレンコフ測定の可能性を調べた。(株)ムラタエレクトロニクスによって開発された透過性セラミックは、屈折率が 2.08 と従来の光学ガラスを大きく上回る。チェレンコフ光によって測定可能な β 線のエネルギーは、屈折率に依存するため、高屈折率セラミックを用いることにより、 ^{14}C 、 ^{33}P 、 ^{45}Ca 等の核種が測定可能となる。実際の標識化合物で測定してみたところ、 ^{14}C で 0.4% の計数効率が得られた。

「点検・評価」

1. 施設

大学 2 号館の 2, 3 階にあった旧施設(使第 208 号)の使用を廃止し、5 月から大学 1 号館の 2 階にある新施設(使第 5047 号)の使用を開始した。床面積は減少したが、従来と遜色ない実験環境が確保できた。

2. 研究

黄色ブドウ球菌は、病原因子として働く様々な菌体外毒素や酵素を産生するのみではなく、多くの抗生剤に耐性を示すことにより、院内感染の起因菌として問題となっている。薬剤耐性を獲得する新しい機構としてミュテーター突然変異に注目し、黄色ブドウ球菌ミュテーターの分離を試みた。

一方、放射線測定法として霧状シンチレータ法および高屈折率セラミックによるチェレンコフ測定法を開発し、実用性を検討したところ、新しい発想に基づく測定法として評価された。これからの進展により、多方面への応用が可能となると思われる。

3. 教育

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、A・B の 2 コースを実施した。3 年生の研究室配属者に対する RI 教育訓練も行った。RI 実験施設の利用者に対しては、大学 1 号

館への移転に伴う新しい施設利用法の周知に努めた。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行っている。

本年度は、放射線障害防止法令に基づく教育訓練を 5 回実施し、161 名が受講し、22 講座 108 名が RI 使用者として登録した（新施設の本年度 RI 搬入：112 件、使用量：3.0 GBq）。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 瀧上 誠, 藤井張生(東京医歯大). 霧状シンチレータによる 3H 水蒸気等の測定. *Radioisotopes* 2002; 51: 251-5.

III. 学会発表

- 1) 吉沢幸夫. ミューテーターを用いたバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌の作製. 第 31 回薬剤耐性菌シンポジウム. 水上, 8 月.
- 2) 吉沢幸夫. 黄色ブドウ球菌ミューテーターの作成. 第 85 回細菌学会関東支部総会. 東京, 11 月.
- 3) 山下洵子(呉大), 吉沢幸夫, 福田邦昭¹⁾, 堀越大能¹⁾ (三共), 宮嶋正康(和歌山医大). マウスにおいて顎下腺由来上皮増殖因子が摂食抑制因子である可能性. 第 11 回西日本肥満研究会. 東京, 2 月.
- 4) 吉沢幸夫. ブドウ球菌分離培地クロモアガースタッフ上で様々なコロニーを形成する変異株. 第 119 回成医学会総会. 東京, 10 月.

研 究 室

体力医学研究室

教授：宮野 佐年 リハビリテーション医学一般・循環器疾患・中枢神経疾患
講師：山内 秀樹 骨格筋生理・組織化学

研究概要

I. 運動習慣と生体防御機構

運動習慣(遊泳トレーニング, 1時間/回, 5回/週, 継続期間0.5, 1, 3, 6カ月間)が安静時の生体防御機構に及ぼす影響について, マウスを用い検討した。リンパ球サブセットはCD3, CD4, CD8, CD19とした。総白血球数にトレーニングによる変化はみられなかった。CD3はトレーニング3カ月後に低値を示し, CD19はトレーニング1カ月後の浸水群が低値を示した。CD4, CD8は遊泳トレーニングによる変化がみられなかった。リンパ球サブセットの期間変動では, CD3は遊泳トレーニング群で高値を維持し, 浸水群は低下傾向, 対照群は不変であった。トレーニング期間中, 総白血球数は不変でもリンパ球サブセットの相対値は安静時にも変動していることが判明した。

II. 運動制御と外乱

運動制御は運動自体のコントロールばかりでなく外乱に対しての補正操作も担っていることから, 外乱の程度が運動制御に及ぼす影響を調べた。神経疾患のない成人男性9名に最大腕屈曲力の20%, 40%, 60%, 80%, 100%を発揮, 維持させた後, その負荷を急激に取り去った。その際の筋電図は上腕二頭筋にsilent periodがみられ, 同時期に上腕三頭筋の筋放電がみられた。この現象の出現頻度は全試技の66%で, 発揮張力が大きくなるに伴い高くなる傾向にあったが, 最大筋力による違いはなかった。この動作には筋や関節の固有受容器, 皮膚からの感覚入力などが関与すると考えられ, この関与の仕方は発揮張力に依存すると思われた。

III. 温浴と臓器機能

温浴は一般的に身体治癒, 疲労回復などの目的で行われるが, 生体の各臓器組織にどのような効果や影響を及ぼすのか未知なる部分が多い。そこで温浴の各種臓器組織に及ぼす影響について観察した。マ

ウスを対照群, 温浴群, 温水運動群に分け, 温水運動群には温水中(水温 $37\pm 2^{\circ}\text{C}$)で1時間の遊泳運動を週5日行った。運動および温浴だけの骨格筋へ及ぼす影響をみるために生体染色(エバンスブルー染色)を施した。採取された臓器は, 脾臓, 腎臓, 肝臓, 筋(ヒラメ筋, 足底筋)である。組織切片を作成し, 蛍光顕微鏡を用い観察した。その結果, 6カ月のトレーニング終了後, 統計的に有意($p < 0.05$)な変化を示したのは肝臓とヒラメ筋重量であった。肝臓重量は対照群に比べ, 温浴群, 運動群は減少した。一方, 温浴群のヒラメ筋重量は対照群, 運動群に比べ高い値を示した。温浴群のヒラメ筋は, 対照群のヒラメ筋細胞に比べ丸みをおび, 染色液の細胞内浸透が観察された。ヒラメ筋は温水に浸ることにより組織の崩壊や組織液の浸潤がおり, 浸透圧に大きく影響するものと考えられた。

IV. 非荷重による骨格筋の変化

非荷重による筋原線維蛋白とミオシン重鎖(MHC)分子種の発現変化について検討した。遅筋(ヒラメ筋)では筋原線維蛋白濃度の減少が非荷重3週間以降に観察されたが, 速筋(足底筋と内側腓腹筋)では非荷重8週間にわたり変化が認められなかった。非荷重によりMHC分子種組成のMHCIからIIb方向へのシフトがみられたが, 速筋に比べて遅筋で先行する結果を得た。非荷重による変化として, 筋萎縮は早期的変化であり, 速筋化は長期的変化であることを確認した。

V. 荷重条件と骨格筋熱ショック蛋白質70

近年, 筋萎縮と熱ショック蛋白質(heat shock protein: HSP)70の関与が示唆されている。筋抵抗運動は骨格筋萎縮を軽減するが, 筋萎縮に対する筋抵抗運動の生理学的役割をHSP70の発現変化から検討した。HSP70は萎縮により低下したが, 筋抵抗運動により, その低下は抑制された。したがって, 運動による筋量保持効果にはHSP70量が関係していると推察される。廃用解除後の再荷重により生じる筋損傷は, 再荷重によるヒラメ筋の筋量回復を遅延させる一因と考えられる。HSP70は筋損傷に対し, 防御的に作用することが報告されていることから, 運動によるHSP70量の低下抑制は筋萎縮の軽減だけでなく, 再荷重後の筋量回復を促進する可能性を示唆している。

VI. 非荷重と運動による骨応答

非荷重による骨密度低下に対する等尺性抵抗運動の影響について、ラットを用いた基礎実験から検討した。3週間の非荷重により、大腿骨と脛骨全体の骨密度の低下がみられた。領域別骨密度評価により、非荷重による骨密度低下は大腿骨遠位部と脛骨近位部で顕著であり、骨幹部では骨密度低下は僅かであった。再荷重により骨密度の回復を認めたが、筋量回復に比べ骨密度の回復は遅延した。非荷重ならびに再荷重期間における等尺性抵抗運動(週6日,1日30分間)は骨密度の低下やその回復に影響を示さなかった。われわれの先行研究との比較より、運動に対する骨応答には強度依存性があると推測された。

「点検・評価」

今年度も引き続き、看護学科、第三看護専門学校
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。研究面では科学研究費の採択により充実した研究成果の蓄積に努力している。学外との共同研究も成果を上げている。本年度の研究実績は原著論文7、学会発表15であり、昨年度の実績を上回るものであった。今後も研究成果の論文発表を継続するよう努力したいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ogawa Y, Yamada S (Tokyo Univ), Miyano S. The influence of exercise on hypertrophy of skeletal muscle in heated swimming pool. 4th ICHPER. SD Asia Congress Program & Proceedings 2003: 217-8.
- 2) Yamada S (Tokyo Univ), Ogawa Y, Goto K (St Marianna Med Univ). Histochemical analysis of hypertrophied muscle induced by tenotomy in mice. 4th ICHPER. SD Asia Congress Program & Proceedings 2003: 254-6.
- 3) 安保雅博, 山内秀樹, 渡邊 修¹⁾, 宮野佐年, 米本恭三¹⁾ (東京保健科学大), Bjelke B (Kalorinska Inst). Photothrombosisによる脳損傷モデルラットのMRI経時変化. リハ医学 2003; 40: 49-56.
- 4) 山内秀樹, 刈谷文彦(国際武道大), 田端淳一(都衛生局), 宮野佐年. 長期非荷重に伴う筋萎縮とミオシン重鎖分子種の発現変化. リハ医学 2002; 39: 236-44.
- 5) 山内秀樹, 刈谷文彦(国際武道大), 田端淳一(都衛生局), 宮野佐年. 成熟ラット速筋の形態ならびにミオシン重鎖分子種組成に及ぼす長期非荷重の影響. 日生誌 2002; 64: 147-51.
- 6) 山内秀樹, 河井宏之, 益子詔次(宇都宮大), 木村真規(共立薬大), 宮野佐年, 米本恭三(東京保健科学大). 非荷重ならびに再荷重による骨応答と等尺性抵抗運動の影響. リハ医学 2003; 40: 41-8.
- 7) 山内秀樹, 益子詔次(宇都宮大), 木村真規(共立薬大), 宮野佐年, 米本恭三(東京保健科学大). 等尺性抵抗運動が非荷重に伴う骨密度低下とその回復に及ぼす影響. 体力科学 2003; 52: 119-30.

III. 学会発表

- 1) Abo M, Yamauchi H, Soo ES, Miyano S. The histochemical characterization in skeletal muscles of stroke model rat. Korean-Japanese Joint Conference on Rehabilitation Medicine 2002. Gyeongju, Apr.
- 2) Abo M, Yamauchi H, Bjelke B (Kalorinska Inst), Yonemoto K (Tokyo Metrop Univ Health Sci), Miyano S. Selective changes in rat soleus muscle after cortex lesion. 32nd Annual Meeting of Society for Neuroscience 2002. Washington DC, Nov.
- 3) Kariya F¹⁾, Yamauchi H, Kobayashi K¹⁾, Narusawa M¹⁾ (Int Budo Univ), Nakahara Y (Tokyo Inst Technol). Functional alterations in rat skeletal muscle in the period following prolonged voluntary activity. XXVII FIMS World Congress of Sports Medicine. Budapest, June. [Proceedings of XXVII FIMS World Congress of Sports Medicine 2002: 103-7]
- 4) Ogawa Y, Yamada S (Tokyo Univ), Miyano S. The influence of exercise on hypertrophy of skeletal muscle in heated swimming pool. 4th ICHPER. SD Asia Congress. Bangkok, Mar. [4th ICHPER. SD Asia Congress Program & Proceedings 2003: 217-8]
- 5) Yamada S (Tokyo Univ), Ogawa Y, Goto K (St Marianna Med Univ). Histochemical analysis of hypertrophied muscle induced by tenotomy in mice. 4th ICHPER. SD Asia Congress. Bangkok, Mar. [4th ICHPER. SD Asia Congress Program & Proceedings 2003: 254-6]
- 6) 安保雅博, 山内秀樹, 殷 祥洙, 宮野佐年. 脳卒中モデルラット後肢筋の組織化学的特性の変化. 第39回日本リハビリテーション医学会学術集会. 東京, 5月. [リハ医学 2002; 39: S322]
- 7) 小川芳徳, 宮野佐年. 長期水泳トレーニングのマウスリンパ球サブセットの変化. 第57回日本体力医学会大会. 高知, 9月. [体力科学 2002; 51: 629]
- 8) 小川芳徳, 山田 茂(東大), 宮野佐年. 温水での運

動が骨格筋の肥大に及ぼす影響について。第 127 回日本体力医学会関東地方会。東京，3 月。[体力科学 2003；52：350]

- 9) 小川芳徳，西尾 威，西本文俊，立花久嗣，高橋英吾，宮野佐年。発揮張力の違いが無負荷反射に及ぼす影響。第 119 回成医会総会。東京，10 月。[慈恵医大誌 2002；117：395]
- 10) 刈谷文彦¹⁾，山内秀樹，小林啓三²⁾，成澤三雄¹⁾(¹国際武道大)，中原凱文(東工大)。自発的運動量とラット足底筋におけるミオシン重鎖アイソフォーム組成の関係。第 57 回日本体力医学会大会。高知，9 月。[体力科学 2002；51：583]
- 11) 木村真規¹⁾，山内秀樹，鈴木政登，柴崎敏昭²⁾(共立薬大)。運動習慣の獲得に伴う体内薬物動態の変化：経口薬物負荷試験による体内薬物動態の評価と体組成および肝薬物代謝機能との関係。第 57 回日本体力医学会大会。高知，9 月。[体力科学 2002；51：790]
- 12) 三上俊夫(日医大)，反町 誠(住友不動産フィットネス)，山内秀樹。運動前の熱ストレスによる HSP70 の増加は運動時の筋損傷を抑制する。第 57 回日本体力医学会大会。高知，9 月。[体力科学 2002；51：585]
- 13) 山内秀樹，安保雅博，宮野佐年。非荷重に伴うミオシン重鎖分子種発現の性差。第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会。東京，5 月。[リハ医学 2002；39：S323]
- 14) 山内秀樹，刈谷文彦(国際武道大)，宮野佐年。再荷重に伴う骨格筋の機能回復に及ぼす加齢と運動の影響。第 57 回日本体力医学会大会。高知，9 月。[体力科学 2002；51：564]
- 15) 山内秀樹，三上俊夫(日医大)，刈谷文彦(国際武道大)，宮野佐年。非荷重による筋萎縮に対する運動の抑制効果と熱ショック蛋白質 70 の変化。第 79 回日本生理学会大会。福岡，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. 微小重力環境における手動制御機能低下に関する生理学的研究

宇宙環境利用に関する公募地上研究として以下の研究を行った。昨年度、ノート型コンピュータを用いた手動制御特性を計測する装置および、位置覚刺激運動計測装置を作成した。手動制御特性測定装置はジョイスティックを用いコンピュータ画面に表示した上下に移動する指標を中央部に静止するように制御させ、その度合いを計測できるようにした。位置覚刺激運動計測装置は右手首をトルクモータにより他動的に屈折運動させ、その運動角度と同じ運動を左手首の屈折により行いその角度を測定し、一側に入力した位置覚を反対側で同様の運動ができる度合いを計測できるようにした。本年度は、指標を動かす擬似ランダム波を 15 秒のものに作り変えそれを 6 回連続してつなげ 3 分間の試験ができるようにした。以上の装置を用い、航空機によるパラボリックフライトにより得られる 20 秒程度の微小重力環境で実際に測定を試みた。得られたデータをもとに、次年度行う本実験のプロトコルを作成した。得られたデータについては現在詳しく解析中である。

II. 航空機内環境が下肢血行動態に与える影響の検討

財団法人航空医学研究センターの委託研究として以下の研究を行った。航空機利用に伴う深部静脈血栓症 (DVT) が「いわゆるエコノミークラス症候群」として注目を集めている。しかし、航空機内環境と血栓症発症との因果関係については全く検証されていない。我々は、名古屋大学環境医学研究所の低圧シミュレータを用いて、気圧 0.7 気圧、室温 25°C、湿度 36% 環境における 1 時間の座位安静が血液凝固因子および血液分布などに与える影響について検討した結果、常圧環境と低圧環境とでは統計的な有意差は認められなかったが、下肢水分量、脛脛周囲径、組織 Hb 量は曝露時間に比例して増加したが、低圧環境および運動群はコントロール群より増加が少ない傾向にあった。足で採血したヘマトクリット値の安静 1 時間後の変化はコントロール群 (1 気圧) は高

くなり血液の濃縮傾向が見られたが、低圧環境(0.7気圧)ではHt値の上昇は少なかった。また、運動することにより、Ht値の増加は見られなくなった。などの知見を得ている。前回の実験では負荷時間が短いことが指摘されたので今回は座位安静時間を6時間に延長し、上記同様の測定を試みた。その結果、下肢水分量は1時間目では4%ほどの増加で前回の結果とほぼ同じであったが3時間目では8%まで増加しその後6時間目まで安定していたが、地上(1気圧)環境と機内(0.7気圧)環境との間に統計的有意差は認められなかった。脛脛周囲径も1時間目までは前回の結果と同様0.8%ほどの増加だったが、その後1気圧暴露は3%まで増加した。しかし、低圧暴露では1%までしか増加しなかった。脛脛周囲径が1気圧環境の方がなぜ増加したかは不明であるが、両群とも座位安静に下肢のむくみが生じていることが示唆された。Ht値の変化は前回の1時間暴露では増加傾向が見られたが、今回は両群ともわずかではあるが減少傾向を示した。今回の実験では安静時間が長いため、食事や水分の補給を行ったため、両群に大きな変化が現れなかったものと考えられる。したがって、通常通り水分の摂取などを行っていれば低圧環境が血液を凝固させる要因にはならないと推察された。

III. 共同研究

1) 国際共同長期ベッドレスト研究

フランスで行われた90日間の6度ヘッドダウンベッドレスト(模擬無重量状態)が人体に与える影響について研究し、身体組成の測定を担当した。宇宙では微小重力の影響により体液の胸部・頭部方向へのシフト、循環血液量の減少、筋肉の萎縮、などが生じる。しかし、それらを測定するには大型の装置が必要である。そこで生体インピーダンス法を用いて非侵襲的に体組成を測定し、宇宙空間での本測定方法の有用性を検討した。

2) 急性の μ -G暴露がヒトにおける神経・筋活動に及ぼす影響

大阪大学健康体育部との共同研究で、航空機を用いた微小重力環境下でのヒトの抗重力筋活動の変化を検討した。

「点検・評価」

本年度の研究は学外での研究と測定装置の作成が主となったが、開発した装置は完成度の高いものとなった。また、航空機を用いた微小重力実験でも安定したデータの取得ができ、次年度の本実験に向け

での準備は完成した。フランスで行った研究はデータの取得をフランスの研究機関に任せてあるため現在データの確認処理中である。研究成果に対し学会発表は行っているが、データをまとめ切れていないため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、重力方向を変えたときの空間認識機能の変化を観察させ、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。また、症候学演習でチューターを務めた。医学科2年生に対しては生理学実習で循環器系を担当した。講義に関しては、医学科、看護学科、慈恵看護専門学校、慈恵青戸看護専門学校、慈恵第三看護専門学校の1年生の講義を担当し、生理学、情報科学、コンピュータ演習の講義・演習を行い教育成果をあげた。

このほかに、医学科1,2年生の学生生活アドバイザーとして学生と会食し、アドバイスをを行った。

社会的活動としては、日本宇宙航空環境医学会の事務局として、学会運営、事務、会計、学会誌編集などの作業を行い、社会的貢献をした。

宇宙開発事業団筑波宇宙センターで開催された第4回アジア太平洋航空宇宙医学会議の事務局も本研究室におかれ、会議開催に貢献した。

研究業績

III. 学会発表

- 1) Sudoh M, Miura Y, Sugiyama Y (Kido Hosp), Koga K (Nagoya Univ), Yasue K (Japan Aerospace Res Center), Fukumoto M, Tsukui I. Reologic changes in venous blood during 1-hour sitting/the effect of simulated aircraft cabin circumstance and exercise. 73rd Annual Scientific Meeting of the Aerospace Medical Association. Montreal, May. [Aviat Space Environ Med 2002; 73(3): 278]
- 2) Ohira Y¹⁾, Nomura T¹⁾, Kawano F¹⁾ (Osaka Univ), Sudoh M, Ishihara A (Kyoto Univ). Responses of Hoffman-reflex in human soleus to gravity and/or fluid shift. 23rd Annual Gravitational Physiology Meeting. Stockholm, June. [Journal of Gravitational Physiology 2002; 9(1): 129-30]
- 3) 王 曉東¹⁾, 河野史倫¹⁾, 石原昭彦(京大), 須藤正道, 大平充直¹⁾(阪大). 発育期の抗重力活動抑制がラットの後肢筋の発育に及ぼす影響. 第48回日本宇宙航空環境医学会総会. 福島, 11月. [宇宙航空環境医 2002; 39(4): 179]
- 4) 須藤正道, 三浦靖彦, 福本正勝, 津久井一平, 杉山

由樹(木戸病院), 古賀一男(名大), 栗原 敏. 模擬航空機内環境での6時間座位安静が下肢血行動態に与える影響. 第48回日本宇宙航空環境医学会総会. 福島, 11月. [宇宙航空環境医 2002; 39(4): 209]

5) Sudoh M, Miura Y, Sugiyama Y (Kido Hosp), Koga K (Nagoya Univ), Kurihara S. The Effect of six hours sitting and decompression on lower leg circulation. 第80回日本生理学会大会. 福岡, 3月.

6) Nomura Y (Osaka Univ), Igarashi M (Nihon Univ), Sudoh M, Sekiguchi C, Ishii M. Optokinetic nystagmus and after nystagmus during the 7 days bedrest study. 4th Asia Pasific Congress of Aerospace Medicine. Tsukuba, Oct. [Japanese Journal of Aerospace and Environmental Medicine 2003; 40(1): 12]

7) Sudoh M, Miura Y, Sugiyama Y (Kido Hosp), Koga K (Nagoya Univ), Fukumoto M, Tsukui I, Kurihara S. Change in lower limbs hemodynamics during simulated aircraft cabin environment. 4th Asia Pasific Congress of Aerospace Medicine. Tsukuba, Oct. [Japanese Journal of Aerospace and Environmental Medicine 2003; 40(1): 28]

8) Kawano F¹⁾, Wang XD¹⁾, Takeno Y¹⁾, Nakano N¹⁾, Ishihara I (Kyoto Univ), Goto K (St Marianna Univ), Sudoh M, Ohira Y¹⁾ (Osaka Univ). Role of gravitational loading in the development of rat soleus muscle fibers. 4th Asia Pasific Congress of Aerospace Medicine. Tsukuba, Oct. [Japanese Journal of Aerospace and Environmental Medicine 2003; 40(1): 32]

9) Takeno Y¹⁾, Kawano F¹⁾, Wang XD¹⁾, Nakano N¹⁾, Ishihara A (Kyoto Univ), Goto K (St Marianna Univ), Sudoh M, Ohira Y¹⁾ (Osaka Univ). Effects of hindlimb unloading and 2G loading during post-natal periods on fiber number and phenotype of rat adductor longus. 4th Asia Pasific Congress of Aerospace Medicine. Tsukuba, Oct. [Japanese Journal of Aerospace and Environmental Medicine 2003; 40(1): 34]

V. その他

1) Ohira Y¹⁾, Nomura T¹⁾, Kawano F¹⁾ (Osaka Univ), Sudoh M, Ishihara A (Kyoto Univ). Reoince of Hoffman-reflex in human soleus to gravity and/or fluid shift. Journal of Gravitational Physiology 2002; 9(1): 129-30.

医学教育研究室

室長・教授: 川村 将弘
(教学委員長)

専任・国領分室長・教授: 木村 直史
(薬理学第2より出向)

専任・教授: 福島 統
(解剖学第1より出向)

兼任・助教授: 伊坪真理子
(内科学(消化器・肝臓)より出向)

兼任・助教授: 柏木 秀幸
(外科学より出向)

兼任・助教授: 川村 哲也
(内科学(腎臓・高血圧)より出向)

兼任・講師: 柵山 年和
(外科学より出向)

兼任・講師: 中田 哲也
(内科学(消化器・肝臓)より出向)

兼任・講師: 畝村 泰樹
(外科学より出向)

兼任・講師: 尾上 尚志
(脳神経外科学より出向)

兼任・講師: 松島 雅人
(総合診療部より出向)

兼任・講師: 浦島 充佳
(薬物治療学研究室より出向)

兼任・講師: 佐々木英樹
(内科(循環器)より出向)

兼任・講師: 古谷 伸之
(総合診療部より出向)

兼任・講師: 鷹橋 浩幸
(病理学より出向)

研究概要

平成11年4月1日に教学委員長を室長に医学教育研究室が新設され, 学内公募により専任・兼任教員が2年任期で任命された。平成12年度で任期が終了したため, 平成13年度に任期3年で新たに教員が公募され, 13名の教員が任命された。平成14年4月に, 木村直史教授が医学教育研究室国領分室長として, さらに病理学講座から鷹橋浩幸講師も加わり, 現在, 専任2名, 兼任13名の体制で平成15年度まで活動することとなった。医学教育研究室はカリキュラム構造の複雑化に伴い, 6年一貫医学教育をコーディネートし, 医学教育に導入される新しい教育技法を調査・研究し, 膨大化する教育業務をサポートする専門機関として設置されている。主な業務は, ① 医学教育関連資料の収集, 分析, 検討, ② 授業改善(授業参観, アンケート調査とそのフィードバック, 教員への教育技法支援), ③ Faculty Development

(Teacher Training, カリキュラム特別検討会, 学内説明会など)の実施, ④ 学外実習支援, ⑤ OSCE実施支援, ⑥ テュートリアル教育支援, ⑦ 学外での大学説明, ⑧ 文部科学省, 厚生労働省などからの医学教育関係などである。

これからの医学教育は教員と学務事務職員との連携が重要な課題となる。少人数教育での学生・教員管理, 個々の学生の成績管理など複雑化する教育業務に対応している。

平成14年4月に医学教育研究室国領分室が設置され, 分室長として木村直史教授が就任した。これは, 1年生教育という重要な場面での学習環境整備と学生の支援を目的にしている。国領分室では, 1年次の医学総論を始め, 看護学科との教育連携などの業務を行っている。

I. ワークショップ等への参加

- 1) 基本的臨床技能ワークショップ (10月12日～14日: 東京): 松島雅人講師
- 2) 第5回SP養成者のためのワークショップ (11月16日～17日: 名古屋): 浦島充佳講師
- 3) ハワイPBL-テュートリアルワークショップ (1月27日～30日: ハワイ): 柵山年和講師, 鷹橋浩幸講師

II. 学内FDへの支援

- 1) 第21回 Faculty Development (5月25日: 国領校: テューター養成)
- 2) 第22回 Faculty Development (8月8日・9日: 東京プリンスホテル: 試験問題作成ワークショップ)
- 3) 第23回 Faculty Development (10月19日: 国領校: 臨床実習教育技法)
- 4) 第24回 Faculty Development (12月14日: 西新橋校: OSCE評価者トレーニング)
- 5) 第30回医学教育セミナー: 臨床実習開始前の共用試験について (5月16日)
- 6) 第31回医学教育セミナー: 平成15年度基礎系カリキュラムについて (7月11日)
- 7) 第32回医学教育セミナー: 5年次からの臨床実習に向けて—診断学実習と臨床実習入門の意義— (10月18日)
- 8) 第33回医学教育セミナー: 6年生への講義のあり方 (1月23日)

III. 学内教育ユニット・教育関係委員会の支援

医学総論, 症候学演習, 臨床医学演習 (テュート

リアル), 診断学OSCE, 臨床実習OSCE, 学外実習などの講座をまたがる教育ユニットの支援を行った。また, 卒前教育に係る委員会に参加した。特に平成14年度は1年次カリキュラムが大幅に改定され, 人文・社会科学や英語での少人数教育を始め, 医学総論I演習の拡充が行われた。医学総論I演習では, コミュニケーション教育と医の倫理教育の導入が行われた。

IV. 共用試験実施機構関係の活動

- 1) 福島統. 平成14年度トライアル(案)の概要説明. 共用試験医科OSCEトライアル説明会. 東京. 6月.
- 2) Fukushima O. First trial of common achievement test-CBT. 平成14年度医学・歯学教育指導者フォーラム. 東京. 8月.
- 3) 福島統. 第2回CBTトライアルの実施概要. 共用試験医科CBT第2回トライアル説明会. 東京. 10月.
- 4) 福島統. 第2回OSCEトライアルの概要. 第2回共用試験医科OSCE説明会. 東京. 11月.
- 5) 福島統. 共用試験医科OSCE第2回トライアルについて. 平成14年度共用試験実施機構全体会議. 東京. 12月.
- 6) 福島統. 第2回CBTトライアル実施マニュアルについて. 第2回CBTトライアルサイトマネージャー講習会. 東京. 12月.

V. 学外での教育関係講演

- 1) 山口大学医学部FD (5月23日)
- 2) 奈良県立医科大学5年生医学教育講義 (6月7日)
- 3) 柔道整復師学校専科教員講習会講演 (7月13日)
- 4) 昭和大学医学部ワークショップ (7月30日・31日)
- 5) 奈良県立医科大学FD (9月3日)
- 6) 自治医科大学FD (9月5日)
- 7) 教務事務研修会 (9月5日)
- 8) 日体柔整臨床研究会教育講演 (10月27日)
- 9) 平成14年度臨地実習責任者研修 (10月30日)
- 10) 中国医科大学 (瀋陽) FD (11月6日)
- 11) 防衛医科大学校カリキュラム委員会 (11月28日)
- 12) 横浜市立大学医学部WS (12月14日・15日)
- 13) 日本歯科大学新潟歯学部FD (12月20日)
- 14) 昭和大学医学部WS (12月21日)

- 15) 金沢医科大学 FD (1月24日)
- 16) 鳥取大学医学部2年生講義 (2月12日)
- 17) 杏林大学医学部 FD (3月22日)
- 18) 日本薬学会第4回臨床科目担当者会議 (3月29日)

VI. 大学紹介・入試説明など

- 1) 入試説明 (6月29日: 駿台予備校)
- 2) 入試説明 (7月20日: 仙台)
- 3) 入試説明 (8月2日: 駿台予備校)
- 4) 入試説明 (8月3日: 横浜)

「点検・評価」

わが国の医学教育は、モデル・コア・カリキュラムと共用試験の導入を契機に、大きく変貌している。また、客観的臨床能力試験 (OSCE) やテュートリアル教育、学外体験実習などの従来では考えられないような膨大な教育遂行のための事務が発生している。このような社会的変化に対応するために、医学教育研究室が作られたが、当初想定した業務量を明らかに超えているのが現状である。慈恵医大の医学教育が今のわが国の医学教育の流れについていくためには、現状の兼任教員が医学教育に関わる時間数を増やす必要がある。兼任教員の本務講座での仕事、診療部での仕事と医学教育研究室業務との間での見直しが求められる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 古谷伸之, 川村哲也, 福島 統. OSCE (客観的臨床能力試験) バイタルサインステーションでの脈拍・血圧測定の評価に関する検討. 医教育 2002; 33(4): 215-23.

II. 総 説

- 1) 福島 統. 臨床実習開始前の学生評価のための共用試験システム—CBT と OSCE—. 医教育 2002; 33(2): 83-7.

III. 学会発表

- 1) 柵山年和, 福島 統, 山崎洋次. 6年生生海外選択制実習の効果と問題点. 第34回日本医学教育学会大会. 東京, 7月. [医教育 2002; 33(5): 322]
- 2) 古谷伸之, 福島 統. テュートリアルにおける臨床推論能力評価のための Multi-station Examination の開発と導入. 第34回日本医学教育学会大会, 東京, 7

月. [医教育 2002; 33(5): 418-9]

- 3) Fukushima O. The common achievement tests (computer-based testing and objective structured clinical examination) for medical students entering to clinical clerkship in Japan. Mayo Clinic/Mayo Medical School Medical Education Symposium. Rochester, Sept.
- 4) Fukushima O. Roles of affiliated hospitals in clinical education in Japan. Anglo-Japanese Conference on Medical Education in 21st Century. Oxford, Oct.
- 5) 福島 統. 統合型カリキュラムの長所と短所. 第46回日本薬学会関東支部大会シンポジウム. 東京, 10月.
- 6) 福島 統. 共用試験の目指すもの. 第1回 CBT 技法研究会. 東京, 10月.
- 7) Fukushima O. Model core curriculum and common achievement test system in Japan. China-Japan Medical Conference 2002. Beijing, Nov.
- 8) 福島 統. (シンポジウム) 統合型カリキュラムで学んだ学生のできること. 第123年会日本薬学会. 長崎, 3月.

V. その他

- 1) 栗原 敏, 佐藤達夫¹⁾, 高瀬宏造¹⁾(¹⁾医科歯科大), 田辺政裕(千葉大), 福島 統, 神津忠彦(女子医大), 福井次矢(京大), 福田康一郎(千葉大), 森脇久隆(岐阜大), 山崎洋次, 阿部好文(東海大), 小口芳久(慶応大), 名川弘一(東大), 江藤一洋(医科歯科大), 東理十三雄(日本歯大), 野首孝祠(阪大). 臨床実習開始前の医歯学生臨床能力評価方法に関する調査研究 (研究課題番号: 1300002) 平成13年度~14年度科学研究費補助金 (特別推進研究費) 研究成果報告書. 2003.
- 2) 畑尾正彦(日赤武蔵野短大), 阿部好文(東海大), 大滝純司(東大), 大野良三(埼玉医大), 倉本 秋(高知医大), 斎藤直彦(聖マリアンナ医大), 田辺政裕(千葉大), 津田司(三重大), 出口寛(大阪医大), 中島宏昭(昭和大), 伴信太郎(名古屋大), 福島 統, 藤崎和彦(岐阜大), 吉田一郎(久留米大), 吉田素文(医科歯科大). Advanced OSCE の指針. 平成14年度厚生労働科学研究費補助金構成労働科学特別研究事業「研修医の臨床実技能力評価にかかる研究班」報告書. 2003.
- 3) 神津忠彦(女子医大), 大野良三(埼玉医大), 阿部好文(東海大), 伊藤和男(岐阜大), 稲葉 裕(順天堂大), 江口光興(独協医大), 後藤英司(横浜市大), 高桑雄一(女子医大), 武田裕子(琉球大), 田辺政裕(千葉大), 豊田長康(三重大), 伴信太郎(名古屋大), 福島 統, 松尾 理(近畿大), 山本博道(九大). クラックシップ・ディレクター (臨床実習企画運営責任者) のためのガイドブック. 東京: 日本医学教育学会卒前教

育委員会, 2002.

- 4) 福島 統. シリーズ: フォーカス・大学の見どころ: 東京慈恵会医科大学 OSCE センター. 大学時報 2003; 288: 142-3.
- 5) 福島 統, 斎藤直彦. 特集「モデル・コア・カリキュラムと共用試験」について. 医教育 2002; 33(2): 67-8.
- 6) 福島 統. (イラストコラム) 学問とは. 医教育 2002; 33(2): 96-7.
- 7) 福島 統. (表紙のことば) Introduction to Clinical Medicine (ICM). 医教育 2002; 33(5).
- 8) 福島 統. (イラストコラム) テストについて. 医学教育 2002; 33(6): 465-7.
- 9) 福島 統. 共用試験と慈恵医大. The Jikei 2002; 2: 6-7.

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, リハビリテーション

研究概要

1985年10月, 現在のスポーツ医学研究室がスポーツ外来部として開設以来, 一貫して下記のような方向で研究を行っている。すなわち, 対象とする群は1) プロフェッショナルを含む競技選手, 2) 日常生活の中にスポーツを積極的に取り入れている中高年, 3) 学校における部活動あるいはスポーツクラブ活動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) 2002年度は前年度に引き続き大学アメリカンフットボール選手のフィットネスレベルと外傷・障害の関連について検討した。高校, 大学陸上長距離選手の下肢筋力と競技成績の関連について検討し, 膝伸展筋力, 足関節底屈および内返し筋力が優れている選手の記録がよいことがわかった。今回は新たにダンススポーツ選手の体力について検討した。筋力および関節可動域の左右差が見られた。今後は競技力との関連を調査する計画である。日本代表サッカー選手の口腔内状況を調査した。その結果, 約半数の選手が歯の治療を必要とすることがわかった。これらは自覚症状がないため放置されており, 定期的な健康管理の必要性が認識された。

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久的有酸素負荷の生体応答について今年度も引き続き研究を行った。250 km ウルトラマラソンでの酸化ストレス応答を尿中ペントシジンで検討した。

3) 発育期サッカー選手の外傷・障害について, 研究を継続した。日本サッカー協会ナショナルトレーニングセンターに参加した11・12歳, 13・14歳, 15・17歳の3群を対象に, 1995~97年の参加選手と2001年度の参加選手の外傷・障害の発生率について検討した。2001年度では, 外傷・障害の発生率の低下がみられた。

4) 前年度に引き続き, 日本女子代表サッカー選手の高温環境下のサッカー活動における生体応答について検討し, 水分補給, 適切な休養など暑熱対策について検討した。

5) その他として高所環境が生体に及ぼす影響について調査した。8,000 m以上の登頂に成功した登山家の体力と血液性状を登山前と登山後で検討し

た。高所登山後では筋力が明らかに低下し、血液は低圧、低酸素の影響で著しく赤血球数やヘモグロビン濃度が増加した。

日本におけるスポーツ、健康・体力指導者の資格、構成および現状について調査した。サッカー指導者の CPR に関する知識と実践についてアンケート調査を実施した。

「点検・評価」

競技選手に対しては、新たにダンススポーツ選手の競技特性についての研究が実施できた。発育期のスポーツでは継続してスポーツ外傷・障害の調査が実施できた。また、特殊環境下での研究では、暑熱環境および高所環境が生体に及ぼす影響について体力、血液性状から実施できた。しかしながら、今後のスポーツ医学の研究で重要な部分を占めると考えられる中高年の健康づくりに関する研究は実施できなかった。次年度は、高齢化社会に伴う中高年と健康についての研究を実施したいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Kohno T, O'Hata N, Aoki H, Fukubayashi T. Measures taken by the Japan women's soccer team to cope with high temperature. *Science and Football* 2002; 4: 363-8.
- 2) 河野照茂, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村豊. 高所登山後の体力の変化. *体力科学* 2002; 51: 688.
- 3) 佐藤美弥子, 熊澤祐輔, 中島幸則, 中村豊, 河野照茂. ダンススポーツ選手の体力—第1報—. *体力科学* 2002; 51: 706.
- 4) 太田 眞, 小原 誠, 河野照茂, 中島幸則, 中村 豊, 佐藤美弥子. 250 km ウルトラマラソンにおける酸化ストレス応答 (尿中ペントシジンをを用いて). *体力科学* 2002; 51: 778.
- 5) 中村 豊, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 河野照茂. 大学アメリカンフットボール選手の大腿部肉離れと筋力. *体力科学* 2002; 51: 779.

III. 学会発表

- 1) 中村 豊, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 河野照茂. 大学アメリカンフットボール選手の大腿部スポーツ障害と筋力. 第 57 回日本体力医学会大会. 高知, 9 月.
- 2) 中島幸則. 高校・大学陸上長距離選手の下肢筋力. 第 57 回日本体力医学会大会. 高知, 9 月.
- 3) 佐藤美弥子, 熊澤祐輔, 中島幸則, 中村 豊, 河野

照茂. ダンススポーツ選手の体力—第1報—. 第 57 回日本体力医学会大会. 高知, 9 月.

- 4) 河野照茂, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村豊. 高所登山後の体力の変化. 第 57 回日本体力医学会大会. 高知, 9 月.
- 5) 太田 眞. 250 km ウルトラマラソンにおけるペントシジン応答. 第 57 回日本体力医学会大会. 高知, 9 月.
- 6) 太田 眞, 小原 誠 (愛宕フォレストタワー健康相談クリニック), 河野照茂, 中島幸則, 中村 豊, 佐藤美弥子, 渡辺雅之 (学芸大), 小笠原定雅 (おがさわらクリニック), 小堀悦孝 (藤沢市保健医療センター). 24 時間持久的有酸素負荷における酸化ストレス (IAU アジアカップ台湾 24 時間走). 第 13 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 7) 河野照茂, 太田 眞, 熊澤祐輔, 佐藤美弥子, 中島幸則, 中村 豊. 高所登山後の形態, 血液性状の変化. 第 13 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 8) 熊澤祐輔, 絹笠友則¹⁾, 御園生裕¹⁾ (筑波大), 宮川俊平²⁾, 河野照茂, 青木治人²⁾ (日本サッカー協会). 発育期サッカー選手の外傷・障害の推移. 第 13 回日本臨床スポーツ医学会学術集会, 名古屋, 11 月.
- 9) 村井宏隆¹⁾, 片山 直¹⁾, 司馬 成 (司馬歯科医院), 岩崎 覚¹⁾ (明海大), 青木治人²⁾, 河野照茂, 森川嗣夫²⁾, 大島 襄²⁾ (日本サッカー協会). サッカー日本代表候補選手の口腔内状況についての調査. 第 13 回日本臨床スポーツ医学会学術集会. 名古屋, 11 月.
- 10) 中島幸則, 太田 眞, 河野照茂. スポーツ指導者と CPR. 第 25 回日本プライマリ・ケア学会. 神戸, 6 月.

IV. 著 書

- 1) 河野照茂. 海外遠征のスポーツ医学. 日本体育協会. アスレティックトレーナーテキスト. 東京: 日本体育協会; 2002. p. 48-57.
- 2) 河野照茂. Jリーグにおけるドーピングコントロール. 財団法人日本陸上連盟. 陸上競技者のためのアンチドーピングハンドブック. 東京: 創文企画; 2003. p. 14.

健康医学センター

センター長 和田 高士

助教授：和田 高士 健康医学・産業医学
講師：宮本 幸夫 放射線診断学
(放射線医学より出向)

る人に比べ収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意に高値であった。一無二少三多の健康習慣は高血圧予防に有用と考えられた。

研究概要

I. 健康習慣の有用性

1972年ブレスローらは7つの健康習慣を発表した。それは厚生白書にも掲載されている。しかし、この研究の対象者はアメリカ国民であり、すでに30年が経過している。近年の日本人の生活習慣病、その代表である高血圧予防に、この健康標語が適切であるかを検証した。平成13年当施設で人間ドックを受け、高血圧の治療中の者を除外した6975名を対象とした。問診および計測結果によりブレスローの7つの健康習慣、①喫煙をしない、②飲酒を適度にするかまたはまったくしない、③定期的に激しい運動をする、④適正体重を保つ、⑤7~8時間睡眠をとる。⑥毎日朝食をとる。⑦不必要な間食をしない、について調査した。7つの健康習慣の実行数別(収縮期血圧/拡張期血圧 mmHg)の結果を示す。7つ(121.9/76.6)、6つ(120.4/75.6)、5つ(118.8/74.6)、4つ(118.0/74.0)、3つ(117.9/74.3)、2つ(118.1/73.9)、1つ(114.9/72.5)。実行数7つを基準とした場合、実行しないほど収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意に低値を示した。ブレスローらの7つの健康習慣は、高血圧予防については、適切な健康標語とはいえない可能性が示された。

健康医学センターでは池田義雄前教授が提案した一無・二少・三多を健康標語としている。一無とは無煙つまりタバコを吸わない。二少とは少食、少酒である。食事量と飲酒量は少なめにする習慣である。三多とは、多動、多休、多接の3つである。多動とは身体活動量を増やすこと、多休とは休息、睡眠は多くとり疲労がたまらないようにすること、多接とは趣味など通して多くの物や人に接してストレスを発散することである。これらの6つの健康習慣をより多く実行することが、実際の健康に寄与しているのかどうかを検証する研究を開始した。まず、一無・二少・三多の健康習慣と血圧の関係を検討した。3つ以下しか実行していない人は、4つ以上実行してい

II. 肥満の指標と動脈硬化危険因子の重積

動脈硬化性疾患の発症には、動脈硬化危険因子の重積が関与する。危険因子の重積は肥満を基盤として発症すると考えられているが、身長と体重から算出するbody mass index (BMI)では、肥満と定義されない非肥満者においても危険因子の重積はしばしば認められる。これは、危険因子の重積が単に肥満度のみならず、体脂肪の分布や体脂肪量、体重変化にも深く関与しているためと考えられている。そこで、危険因子重積に最も寄与する肥満の指標は何か、これを明確にする目的で、各種肥満の指標(BMI、ウェスト周囲径、体脂肪率、20歳からの体重変化)と危険因子重積の相関を検討した。当センター人間ドック受診者6,988名を対象とし、性別、肥満の有無に分けて解析した。危険因子の重積は、高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常、高尿酸血症の危険因子の合併数で評価した。危険因子が2個以上合併する頻度は非肥満男性では18.7%、肥満男性では41.0%、非肥満女性では5.9%、肥満女性では33.3%であった。肥満の指標と危険因子重積の相関を多変量ロジスティック解析を用いて検討した結果では、非肥満男性ではウェスト周囲径と体脂肪率が、肥満男性ではBMIが、非肥満女性、肥満女性ではウェスト周囲径が正の相関を認めた。非肥満男性ではBMIと負の相関を認めた。以上から、性別、肥満の有無により、危険因子重積に最も寄与する肥満の指標が異なることが判明した。危険因子重積の管理には、性別および肥満の有無を考慮した上で、各種肥満の指標を用いることが重要であると示唆された。

III. 喫煙と逆流性食道炎の関連

逆流性食道炎は近年増加傾向にあるため、注目されている疾患である。その発生について、喫煙、アルコール、食事内容、年齢などさまざまな検討がされているが統一された見解がない。今年、喫煙が逆流性食道炎の発生に関係しているかを検討した。

平成12年に当センタで内視鏡検査を行った618名を対象とした。逆流性食道炎は120名(19%)に認められた。検討した結果、喫煙は逆流性食道炎の発生に関与していなかった。

IV. FDTによる緑内障診断

緑内障は進行性で不可逆的な疾患であるが、確立された治療法があるため、その早期発見は有用である。健康診断では、眼圧測定によるスクリーニング検査が広く行われてきた。しかし、近年正常眼圧緑内障が緑内障の9割を占めることがわかり、眼圧測定の限界が示された。緑内障は視野異常をきたす疾患であることから、我々はFDT視野計を用いて、緑内障のスクリーニング検査を始めた。1,010眼中、FDTが緑内障を検出する陽性的中率は47%であった。これは眼底写真による44%と同等の診断率であった。

「点検・評価」

昨年度と比較して、総説、学会発表、著書数はいずれも増加したが、原著論文は著しく減少した。その理由は、4月にオープンした慈恵医大晴海トリートメントクリニックに健康医学科としてランチが新設され多忙な1年となった。スタッフ数が従前と同じにもかかわらず診療業務量の拡大は、残念ながら研究時間を削減せざるえなかった。また従来の研究に一区切りがついてきたこと、合計1,288ページにおよぶセルフメディケーションに関する著書執筆が関係したと考えられた。

今年は、健康習慣に関する新たな研究が開始され、その新知見は、全国紙新聞第1面に報道されるにまで至っている(毎日新聞10月19日夕刊)。また東邦大学医学部との共同研究も開始された。その成果は来年の業績集に載せられると思われる。

学会関係では、日本肥満学会評議員、日本ドック学会の機関誌「健康医学」の編集委員、日本総合健診医学会の機関誌「総合健診」の編集同人、日本病院会「人間ドック手帳改定検討委員会」委員、日本総合健診医学会「健診におけるライフスタイル把握のための問診検討委員会」委員に就任し、学会運営にも貢献する立場となった。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 日本脳神経超音波学会頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会(副委員長:和田高士)、動脈硬化性疾患スクリーニング法に関する研究班。頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン(案)。Neurosonol 2002; 15: 20-33.

- 2) 中野 匡, 和田高士. 総合健診における Frequency Doubling Technology 視野計を用いた緑内障検診への応用. 健康管理事業団研究助成論文集 2002; 18: 35-42.
- 3) 戸田剛太郎, 鳥居 明, 根岸道子, 中崎 薫. 健診者における喫煙と逆流性食道炎の関連について. 平成13年度喫煙科学研究財団研究年報 2002; 505-10.

II. 総説

- 1) 宮本幸夫, 佐久間亨, 戸崎光宏, 福田国彦. PFD法による肝細胞癌分化度の診断. Innervision 2002; 17: 72.
- 2) 宮本幸夫, 入江健夫, 白川崇子, 中田典生, 佐久間亨, 成尾孝一郎, 福田国彦. 超音波検査. 臨画像 2002; 18: 616-33.
- 3) 尾尻博也. 画像診断のためのピンポイント解剖学真珠腫の進展の理解に必要な解剖. 画像診断 2002; 22: 426-32.
- 4) 尾尻博也. 画像診断のためのピンポイント解剖学鼻副鼻腔 臨床に重要な解剖と normal variant. 画像診断 2002; 22: 674-83.
- 5) 尾尻博也. 画像診断のためのピンポイント解剖学レベルシステムに含まれない頸部リンパ節. 画像診断 2002; 22: 908-14.
- 6) 尾尻博也. 頸部リンパ節転移. 画像診断 2002; 22: 1099-13.
- 7) 尾尻博也. 喉頭癌の画像診断 何が必要か, 何がわかるか. JOHNS 2002; 18: 747-53.

III. 学会発表

- 1) 和田高士. 一般健康診断・健診データの読み方と事後措置. 慈恵医師会産業医研修会. 東京, 7月.
- 2) 吉澤祥子, 浦島充佳, 中崎 薫, 常喜真理, 福元 耕, 栗栖敦子, 松島雅人, 和田高士, 動脈硬化危険因子の重複に寄与する各種肥満の指標の検討. 第43回日本人間ドック学会. 長野, 8月.
- 3) 野呂隆彦, 伊藤正臣, 久米川浩一, 青木容子, 小池健, 中野 匡, 北原健二, 和田高士, 立道昌幸(東邦大). 総合健診におけるFDTスクリーナーの導入. 第43回日本人間ドック学会. 長野, 8月.
- 4) 和田高士, 栗栖敦子, 福元 耕, 常喜真理, 吉澤祥子, 中崎 薫, 池田義雄(タニタ体重科学研究所). 一無二少三多の健康習慣と高血圧予防. 第25回日本高血圧学会総会. 東京, 10月.
- 5) 和田高士. プレスローの7つの健康習慣と日本人の高血圧予防一有用性の検証一. 第25回日本高血圧学会総会. 東京, 10月.

- 6) 中崎 薫, 常喜真理, 福元 耕, 吉澤祥子, 栗栖敦子, 和田高士, 鳥居 明, 戸田剛太郎. 肥満と逆流性食道炎の関係. 第119 回成医学会. 東京, 10月.
- 7) 和田高士. 未病対策としてのヘルスケアアドバイザー認定制度の有用性. 第9 回日本未病システム学会. 佐賀, 1月.
- 8) 和田高士, 栗栖敦子, 福元 耕, 常喜真理, 吉澤祥子, 中崎 薫, 池田義雄(タニタ体重科学研究所). 一無二少三多の健康習慣と高血圧予防. 日本総合健診医学会第31 回大会. 横浜, 1月.
- 9) 和田高士, 栗栖敦子, 福元 耕, 常喜真理, 吉澤祥子, 中崎 薫, 池田義雄(タニタ体重科学研究所). プレスローの7つの健康習慣は高血圧を予防できるか. 日本総合健診医学会第31 回大会. 横浜, 1月.

科学研究所). ヘルスケアに関する基礎知識編第11 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-136.

IV. 著 書

- 1) 和田高士. 体の構造と働き. 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第1 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-79.
- 2) 和田高士. 医薬品. 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第2 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-145.
- 3) 和田高士. 栄養・食生活・運動. 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第3 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-162.
- 4) 和田高士. 病態生理, 関係法規, 自己責任とセルフメディケーション. 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第4 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-116.
- 5) 和田高士. 病気とヘルスケア(上). 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第5 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-91.
- 6) 和田高士. 病気とヘルスケア(下). 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第6 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-97.
- 7) 和田高士. 薬とヘルスケア. 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第7 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-136.
- 8) 和田高士. 体の症状とヘルスケア(上). 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第8 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-95.
- 9) 和田高士. 体の症状とヘルスケア(下). 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第9 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-105.
- 10) 和田高士. 心とヘルスケア, 代替・補完医療, 妊娠・出産・育児. 池田義雄. ヘルスケアに関する基礎知識編第10 巻. 横浜: 日本チェーンドラッグストア協会; 2002. p. 1-126.
- 11) 和田高士. 介護, 応急処置. 池田義雄(タニタ体重

医 学 科 国 領 校

人文・社会科学系

日本語教育

助教授：野呂幾久子 コミュニケーション教育

研究概要ならびに点検・評価

I. 医学生を対象としたコミュニケーション教育

コミュニケーション能力は医師にとって必要な臨床能力の一つであり、それを育成することが医学教育における急務であると言われている。しかし、日本ではそのための研究・教育は緒についたばかりであり、体系的な教育方法を欠いているのが現状である。今後、医学生を対象としたコミュニケーション教育のための体系的なシラバス・教授法・教材を開発してゆく必要がある。

そこで、今年は昨年に続き、① これまで行われている医学生・一般大学生向けコミュニケーション教育に関する調査・研究 ② 一年生を対象とした教育実践 ③ 授業評価分析を行った。

II. ポライトネス理論に基いた医療現場でのコミュニケーションの分析

医療現場でのコミュニケーションを、Brown & Levinson のポライトネス理論を援用して分析するための調査を行なった。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 野呂幾久子、医学部一年生を対象としたコミュニケーション教育の試み、第34回日本医学教育学会大会、東京、7月。

法 学

教授：村上 義和 イタリア法史学

研究概要ならびに点検・評価

I. イタリアにおける生命倫理と法

周知のごとく、Bioethics という用語はアングロ・

サクソンの環境のもとで造語されたものであるが、イタリアの環境においても好意的に受け入れられた。と同時に、生命倫理 (Bioetica)、職業倫理 (Deontologia)、医の倫理 (Etica medica) をめぐって鋭い対立を生出しているのも事実である。

本研究は、イタリアにおける医学 (生物医学) や生物工学の急速な展開と、そのもとで展開される生命倫理、職業倫理、医の倫理に関する論争を介して、それらの基本的原理を析出しようとするものである。またそれらの原理は共和国憲法や実定法に存在する規範に回復されなければ無意味であり、そのための問題点と課題を明らかにする。

本研究は2年計画で行われているところ、昨年に引き続き、各概念の文化的、哲学的、イデオロギー的および宗教的意義、Codice di Deontologia medica の歴史的経緯、システムと役割及び具体的分析とまとめが行われた。

心 理 学

教授：谷口 清 生理心理学・認知神経科学・発達臨床心理学

研究概要

I. 自閉症の社会性障害の他覚的指標の確立に関する基礎的研究

われわれは Dawson, Lewy らによる活動帯モデルに依拠し、自閉症の社会性障害、コミュニケーション障害の背景に注意の問題があるものと考え、事象関連電位を記録してきた。活動帯モデルとは自閉症者は入力情報の受け入れ幅が健常者にくらべ狭いと仮定するもので、自閉症者の感覚過敏やこだわり行動をよく説明する。

自閉症者の事象関連電位の結果は能動的注意の指標と考えられている P3b の低振幅が確認され、受動的注意の指標と考えられている P3a は刺激により異なる特徴が示された。すなわち自閉症児は入力情報を (短期) 記憶情報と比較照合し、その食違いを検出することは問題がないが、その検出結果を能動的注意に結び付ける (いわば情報を意味付ける) プロセスに困難があるものと推測された。

さらに今年度は視線方向の識別課題を課したところ、視線方向効果が自閉症児では認めにくいことも

明らかになった。すなわち自閉症児は「自分を見ている目」に対する事象関連電位の左右差と反応時間差が認められず、健常児とは異なる感受性をもつことが示唆された。

「点検・評価」

教育面では演習形式による少人数授業が人文系科目でも開始された。実験を取り入れるなど、授業の進め方も工夫し、学生の集中度、参加度も向上したものと評価できる。

研究面では自閉症の認知過程の特異性がどのレベルで存在するかを特定するための重要な進展が認められた。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 谷口 清, 東條吉邦(国立特殊教育総合研), 篠田晴男(茨城大). 学齢期自閉症児の言語音識別と注意一事象関連電位 P300 を指標として一. 第 20 回日本生理心理学会大会. 東京, 5 月.
- 2) 沖口祥子(秋田県立比内養護学校), 谷口清. 自閉症児のコミュニケーション能力と共同注意行動. 日本特殊教育学会第 40 回大会. 上越, 9 月.
- 3) Yaguchi K, Kanno I¹⁾, Nagata K¹⁾, Yokoyama E¹⁾(¹⁾Res Inst Brain Blood Vessels). Smile facilitated human face perception: The facts from a simultaneous PET and topographic ERP study. 2nd International Luria Memorial Conference. Moscow, Sept.
- 4) Yaguchi K, Tojo Y (Nat'l Inst Special Educat), Shinoda H (Ibaraki Univ), Ceponiene R¹⁾, Shestakova A¹⁾, Naatanen R¹⁾(¹⁾Helsinki Univ). P300 low amplitude in the children with high function autism during vowel discrimination task. 13th World Congress International Society for Brain Electromagnetic Topography. Naples, Oct.
- 5) Yaguchi K, Tojo Y (Nat'l Inst Special Educat), Ceponiene R¹⁾, Shestakova A¹⁾, Shinoda H (Ibaraki Univ), Alku P¹⁾, Naatanen R¹⁾(¹⁾Helsinki Univ). The children with high function autism have normal MMN and P3a but low P3b amplitude: ERP during vowel discrimination task. The Social Brain 2003. Goteborg, Mar.

IV. 著書

- 1) 谷口 清. 発達と障害. 黒田吉孝, 小松秀茂. 発達障害児の病理と心理. 東京: 培風館; 2003. p. 1-11.

V. その他

- 1) 谷口 清. 自閉症の社会的性障害の他覚的指標の確立に関する基礎的研究. 平成 12 年度-14 年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(1))研究成果報告書.

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, 本年度は野球用語の英和辞典(2003 年に出版予定)の執筆と英和辞書の編集・構成・執筆に従事した。

II. 英語視聴覚教育・英語史(小原)

外国語教育メディア学会 2002 年度第 42 回 LET 全国大会の実行委員長として, 大会の運営を行った。科研費の支給を受け, 15 世紀英国のパストン・レターズの XML 版コーパスの制作を行い, 英語コーパス学会第 19 回研究大会でその過程を発表した。森本英夫, 浅香佳子らとアンドレア・ホブキンズの『中世を生きる女性たち』の翻訳を完了して, 小原はパストン家に関する解説をつけて出版した。

両者ともに, ほほ予定どおりに目標を達成できた。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Ohara O. The Identity of Margaret Paston in her Letters and Papers. Essays on English Language and Literature 2002; 32: 7-18.

III. 学会発表

- 1) 小原 平. The Paston Letters の XML 版 Corpus の作成とその課題・問題点. 英語コーパス学会第 19 回研究大会. 豊中, 4 月.

IV. 著書

- 1) 小原 平. (訳) マーガレット・パストン: 家を守る主婦 マーガレット・パストンとその時代. Hopkins A 著, 浅香佳子 ほか訳. 中世を生きる女性たち: ジャンヌ・ダルクから王妃エリザベアまで. 東京: 原書房;

2002. p. 309-32.

V. その他

- 1) 小原 平. パストンレターズにおける完全版電子コーパス化の製作に基づく書記素の研究. 平成 13-14 年度文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書.

ドイツ語

助教授: 白崎 嘉昭 詩的リアリスムの文学・
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. 詩的リアリスムの文学

従来からの十九世紀における抒情詩の時代的地域的比較研究を踏まえ、汎ヨーロッパの概念としての《リアリスム》を、詩歌・小説・劇作品の具体的様相として探るとともに、その概念上の基盤をなす、古代ギリシア哲学における実在論、中世スコラ哲学における実念論等(いずれも原語は Realismus)との関連において、この文学現象の解明を継続中。

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、上記リアリスム研究の延長線上に成立するものであるが、ここではむしろ純粹=文学研究上の問題意識に先立って、現代ドイツ語表現の一樣相としてのスイス圏ドイツ語に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『現代スイス短篇集』(鳥影社)の刊行によって、ひとつの結節点を閱したが、今後もスイス・ロマンも視野に収めた研究の深化をめざす。

III. シラー研究

ドイツ文学最大の詩人のひとりフリードリヒ・シラーは、その旺盛な作家活動と高遠な思想・文学観にもかかわらず、これまでヴァイマル古典主義を代表する劇作家、ドイツ・イデアリスムの典型的詩人としてのみ評価の対象とされてきたと言って差し支えない。これはひとえに、シラーをドイツ文学という固有のカノンに当てはめ、もっぱらゲーテ追隨者の像をこととしてきたことに由来している。それはまた、その後の時代におけるドイツ・イデアリスムの不幸な継承という問題にも直接関わっている。

本研究をとおしてわたしは、この詩人の多面的かつ豊富な作品世界を、当初は劇音楽との関係を通じて明らかにしてゆきたい。

研究業績

V. その他

- 1) 白崎嘉昭. (書評) Peter von Matt: Die tintenblauen Eidgenossen. Ueber die literarische und politische Schweiz. ワセダ・ブレッター 2003; 10: 166-70.

自然科学系

数 学

助教授: 鈴木 暁之 代数学・統計学・数学教育

研究概要

I. 数学教育

数学 II における不等式と数学 C における確率変数の統計的独立の教育方法を改良した。ここに、数学 II は 2004 年度からの高校 2 年次の、また数学 C 2005 年度からの高校 3 年次の教科書である。

1. 等式の証明の節を叙述する際、多くの著者は、実数を特徴づけるいわゆる「不等式的基本性質」を述べることから始める。そうではなく、我々は「順序環の公理」から始めるのが適切であると主張する。その訳は、不等式 $A > B$ は $A - B$ が正数であることを示すことによって証明され、しかも「順序環の公理」は演算と符号の関係を与えるからである。

2. 多くの教科書では、確率変数 X と Y の独立性の概念が導入されているが、 X と Y の同時分布が前提されていない。それが前提されているとしても、 X と Y が従属の例が見出されない。

同時分布の概念は、簡単な従属の例とともに導入されるべきである。そうすれば、生徒はより明瞭に独立の概念を理解することができると思われる。

研究業績

IV. 著 書

- 1) 伊藤隆一(早大), 鈴木暁之, 安藤哲哉(千葉大), 熊倉啓之(駒場高校). 第 1 章 式と計算・高次方程式. 伊藤隆一 編. 数学 II. 東京: 桐原書店; 2003. p. 8-52.
- 2) 伊藤隆一(早大), 鈴木暁之, 中村 剛(長崎大), 釈氏孝浩(文教大). 第 3 章 確率分布. 伊藤隆一 編. 数

物 理 学

助教授: 佐藤 幸一 生物物理学
講 師: 加園 克己 物性物理学

研究概要

I. リン脂質膜の構造形成

生体膜成分であるリン脂質の形成する多重層膜は、前転移と主転移との間の相で、リップル構造を取る。この構造が膜への cation の binding constant に及ぼす影響について、研究中である。

II. 非平衡緩和法

非平衡緩和法は数々の系に対し徐々に適用されて、その有効性が示されている。この方法を1次相転移を示す系に適用すると、ヒステリシスのために転移点がうまく決定できない。今回は温度に関する1次相転移を示す2次元ポッツ模型、特に5, 10状態を対象に、初期状態を共存相の混合状態に選び、非平衡緩和の振舞いを調べた。得られた転移点や擬似臨界指数は厳密解の結果とほとんど一致し、1次転移及び弱い1次転移、2次転移に対し有効な方法であることを確認できた。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 加園克己, 尾関之康(東工大). Mixed start を用いた非平衡緩和法〜一次転移の系への応用. 日本物理学会 秋の分科会, 愛知, 9月.
- 2) Ozeki Y (Tokyo Inst Tech), Kasono K. Nonequilibrium Relaxation Method for First Order Phase Transitions. Joint Spring Meeting of the Texas Sections of the APS and AAPT, and Zone 13 of the SPS 2002. Texas, Mar.

V. その他

- 1) Ozeki Y (Tokyo Inst Tech), Kasono K, Ito N (Tokyo Univ). Nonequilibrium Relaxation Analysis for First Order Phase Transitions. 国際統計物理学会議 StatPhys-Taiwan-2002. Taipei, May.
- 2) 尾関之康(東工大), 加園克己. Mixed Phase Initialization による一次相転移の非平衡緩和解析. 物性研短期研究会「物性研究における計算物理」. 千葉, 11月.
- 3) 加園克己. (ワークショップ)非平衡緩和法の一次相転移への応用. 非平衡緩和法と計算統計物理学. 東京,

化 学

教授: 高橋 知義 有機化学
助教授: 橋元 親夫 有機化学

研究概要

I. イソオキサゾリン誘導体の新合成法の開発

一般にイソオキサゾリン誘導体は、還元的開環反応により様々な化合物への変換が可能であり、有機合成化学上重要な中間体である。また、その反応性の高さから薬理学的にも興味もたれ、いくつかの実験結果から制ガン作用、免疫抑制作用を持つことが知られている。我々は硝酸セリウム(IV)アンモニウム〔CAN(IV)〕を用い、アルケンとアセトンおよびアセトフェノンに反応させたところ、高収率でイソオキサゾリン誘導体が生成することを見出した。また、CAN(IV)の代わりにCAN(III)とギ酸を用いても同様の化合物が得られ、さらにその収率を向上させることも新たに判明した。本反応はイソオキサゾリン誘導体を一段階の反応行程で合成でき、従来の方法より簡便で有効な新しい方法である。

II. イソオキサゾリンを配位子にした Pt(IV) 錯体の合成の試み

Pt(IV) 錯体は色々な薬理作用や生理作用を有している。上記 I の研究でイソオキサゾリン誘導体を容易に合成できることが判明した。これらの化合物は N 原子と O 原子をもつ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。まず初めにイソオキサゾリン誘導体と PdCl₂ および K₂PtCl₄ を反応させると短時間で Pd(II), Pt(IV) 錯体を形成することが判明した。また、これらの錯体の構造は X 線構造解析により、trans 異性体であることが判明した。現在、さらに詳細な反応機構、構造について検討中である。ちなみにシスプラチンは cis 異性体である。

III. 固体塩基を利用したフェナシルエステル含有ペプチドの合成

フェナシル (Pac) 基は亜鉛-酢酸で容易に除去できるため、カルボキシル基の保護基として有用である。Pac エステルを用いたペプチド合成において、アミン成分の TFA 塩 (TFA・H-AA-OPac) は、一般にトリエチルアミン (Et₃N) のような有機塩基によ

り対応する遊離のアミノ基をもつアミン成分 (H-AA-OPac) に変換したのちカルボキシ成分と縮合する。しかし、塩基として Et₃N を用いた反応は Pac エステルの分解生成物からもたらされる副生成物を生じ、目的ペプチドの収率が低い。本研究では、塩基として固体塩基であるアルミナ担持炭酸ナトリウムを用いてペプチドの合成をおこなった。アルミナ担持炭酸ナトリウムを用いた反応は Et₃N を用いた反応に比べて、副反応が抑制され、良好な収率で目的ペプチドが得られることを見出した。

「点検・評価」

上記 II, III の研究は、生理活性を有する化合物の新合成法の開発であるが、利用されている反応、また合成法の手段自身新奇なものであり、反応機構の研究においても興味を持たれる。しかし、今迄に得られている結果は、応用において限界があるので、さらに汎用化するべく努力する必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Itoh K¹⁾, Takahashi S¹⁾, Ueki T¹⁾, Sugiyama T²⁾ (²Kyoto Univ), Takahashi T, Horiuchi A¹⁾ (¹Rikkyo Univ). A novel one-pot synthesis of 3-acetyl- and 3-benzoylisoxazole derivatives using ammonium cerium nitrate(CAN). *Tetrahedron Letters* 2002; 43: 7035-37.
- 2) Hitosugi M (Dokkyo Univ) , Niwa M²⁾ (²Chiba Univ of Commerce), Takahashi T, Kurosu A, Nihei H, Nagai T, Tokudome S. Changes in blood viscosity with synthetic protease inhibitors. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 334-6.
- 3) Hashimoto C, Sugimoto K¹⁾, Takido T²⁾ (²Nihon Univ), Kodomari M¹⁾ (¹Shibaura Inst Technol). Stability of amino acid phenacyl esters and an efficient synthetic method for peptides containing phenacyl ester using Na₂CO₃ supported on Al₂O₃. *Peptide Science* 2002; 135-8.

III. 学会発表

- 1) 堀内淳郎¹⁾, 伊藤賢一¹⁾, 山中道子¹⁾, 中程 司¹⁾, 渡辺政利²⁾ (²工学院大), 高橋知義, Ernst Horn¹⁾, 堀内昭¹⁾ (¹立教大学理). イソオキサゾール誘導体を配位子としたパラジウムおよび白金錯体の合成とその性質. 日本化学会第 82 秋季年会 (2002). 大阪, 9 月.
- 2) 武田章宏¹⁾, 大和田紀章¹⁾, 紀 順俊¹⁾, 高橋知義, 堀内 昭¹⁾ (¹立教大理). α-ヨウ素化合物の光による変換. 日本化学会第 82 秋季年会 (2002). 大阪, 9 月.

- 3) 橋元親夫, 杉本和宏¹⁾, 滝戸俊夫(日大理工), 小泊満生¹⁾ (¹芝浦工大工). アミノ酸フェナシルエステルの安定性とアルミナ担持炭酸ナトリウムを用いたフェナシルエステルを含むペプチドの効率的な合成法. 第 39 回ペプチド化学討論会. 神戸, 10 月.
- 4) 伊藤賢一¹⁾, 中里紀子¹⁾, 杉山 卓(京都大化研), 高橋知義, 堀内 昭¹⁾(¹立教大理). 金属塩を用いた 3-アセチルおよび 3-ベンゾイルイソキサゾール誘導体の簡便な一段階合成. 日本化学会第 83 春季年会. 東京, 3 月.
- 5) 橋元親夫, 鈴木 喬¹⁾, 岡本祥幸¹⁾, 杉本和宏¹⁾, 小泊満生¹⁾ (¹芝浦工大工). 側鎖の官能基に保護基をもつアミノ酸フェナシルエステルの安定性. 日本化学会第 83 春季年会. 東京, 3 月.
- 6) 佐藤 歩¹⁾, 桑原圭輔¹⁾, 橋元親夫, 小泊満生¹⁾ (¹芝浦工大工). アルデヒドのクロロアシル化とシリカゲルによる脱アシル化. 日本化学会第 83 春季年会. 東京, 3 月.

IV. 著 書

- 1) 高橋知義, 堀内 昭, 橋元親夫, 須田憲男. ウーレット有機化学誌, 京都: 化学同人; 2002.

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. プログラム細胞死過程におけるアカマツ珠心細胞の構造変化

アカマツの珠心組織では花粉管伸長に伴い、その経路にあたる細胞がプログラム細胞死する。今回、珠心細胞が花粉管と接した際の細胞壁および液胞の初期的構造変化を明らかにするため、細胞壁や膜の固定に有効な過マンガン酸カリウム固定法および加圧凍結固定法を用い透過型電顕による観察を行った。

花粉管と珠心細胞の接触の初期段階では、両者の間に存在した細胞間隙が徐々に薄くなり、両者の細胞壁が部分的な密着を開始する。密着は拡大し、やがて両細胞壁は接触したほぼ全域で完全密着する。珠心細胞の細胞壁は花粉管との接触面より肥厚し、壁内の繊維構造はルーズになる。一方、珠心細胞の液胞は細胞死の進行に伴い、多数の細胞質内構造物をオートファジーによって取り込み大型化する。大型化した液胞膜には数カ所において穴が生じ、やがて液胞は崩壊する。

これらの観察結果は従来の化学固定でえられなかった新知見である。

「点検・評価」

本年度は、植物細胞のプログラム細胞死初期過程における構造変化をより詳細に解析するため、電顕試料作成法を従来の化学固定から、過マンガン酸カリ固定法および加圧凍結固定法に変更した。これにより従来の化学固定法では得られなかったいくつかの重要な新知見を得ることができ、有効な手段であることが明らかとなった。しかし、これらの固定法では、試料の特質により、広い範囲で良好な固定状態を得ることが困難であり、今後、更なる工夫・改善が必要である。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Hiratsuka R, Yamada Y (Japan Women's Univ), Terasaka O. Programmed cell death of *Pinus* nucellus in response to pollen tube penetration. *Journal of Plant Research* 2002; 115: 141-8.
- 2) Kawamura M, Terasaka O, Ebisawa T, Kondo I, Masaki E, Ahmed A (Ain Shams Univ), Kagata M. Integrity of actin-network is involved in uridine 5'-triphosphate evoked store-operated Ca^{2+} entry in bovine adrenocortical fasciculata cells. *J Pharmacol Sci* 2003; 91: 23-33.

III. 学会発表

- 1) 平塚理恵, 寺坂 治. アカマツ珠心細胞のプログラム細胞死過程における細胞壁の構造変化. 第14回日本植物形態学会. 京都, 9月. [*Plant Morphology* 2002; 14(1): 93]

<看護学科>

基礎看護学

教授：芳賀佐和子

講師：長谷部佳子

教育・研究概要

I. フィジカルアセスメントに関する研究

1) 看護者が行うフィジカルアセスメントの効果に関する研究

看護者が実践するフィジカルアセスメントの効果をも明らかにすることを目的に、比較的健康状態の良い老人ホーム入所者にフィジカルアセスメントを実施した。正常・異常所見の観察とクライアントの反応を含め、看護実践における効果を分析している。

2) フィジカルアセスメントの教育に関する研究

本学では、1998年よりフィジカルアセスメントを看護技術の一環として導入している。そこで、教授方法を再考するために学生のアセスメント技術の習得について検討した。その結果、学内演習においては、身体をよりイメージしやすいような視聴覚教材を用いる工夫と、臨地実習では学内で習得した技術の有用性を実感し実践できる場を指導者が提供していくことが必要であることがわかった。

II. 清拭に使用する洗浄剤の選択に関する研究

看護において清潔ケアの占める割合は大きく、特に清拭は、対象の状態に応じた方法の選択が必要とされる。そこで、前年度の研究に引き続き、洗浄剤の使い分けについて検討し、固形石鹼とスキナを、油分、pHなどの対象の皮膚状態と清拭後の主観から比較した。その結果、拭き取り回数が同一の場合は、石鹼よりもスキナのほうが皮膚への侵襲が少ないこと、清拭後の主観的反応の相違はみられないことがわかった。

III. 生体の週間変動に関する研究

体重の週間変動や夜間睡眠中の尿生成量、および睡眠時間などの観察項目を中心に、これらの計測値とヒトの生活パターンとの関連について継続検討している。

「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応に関する研究を行っている。今年度はフィ

ジカルアセスメントの研究を中心に行った。今後も継続し、さらに調査、研究を行っていく。

現在、上記の研究を論文にまとめる準備をしている。次年度は、さらに臨床的な研究へも着手したいと考えている。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 羽入千悦子, 喜多加奈子, 外村公子, 芳賀佐和子. 油分・水分・pHを指標とした清拭後の皮膚変化と主観的爽快感の検討; 石鹼清拭と泡沫洗浄剤清拭の比較. 第1回日本看護技術学会. 東京, 10月. [日本看護技術学会第1回学術集会講演抄録集 2002: 30-1]
- 2) 外村公子, 芳賀佐和子. クロウン病患者が生活の中で経腸栄養療法を継続している要因. 第1回日本看護技術学会. 東京, 10月. [日本看護技術学会第1回学術集会講演抄録集 2002: 36-7]

V. その他

- 1) 芳賀佐和子. スキルマスターのためのフィジカルアセスメント (CD-ROMハイブリッド版). 東京: 医学映像教育センター; 2002.

成人看護学

教授：深谷智恵子

助教授：藤野 彰子

講師：間瀬 由記

研究概要

成人看護学では、臨地実習に関する研究を継続的に行い、教員の患者・学生に対する関わり方を検討している。

I. 臨地実習における患者の受け入れに関する研究

平成13年度に質問紙による調査を行った。その結果を踏まえ、実習への協力を依頼する際には、具体的に理解が得られるように関わり方を工夫している。

このような教員の関わりを評価するために、実習終了時に患者に面接調査を行い、実習を受け入れる時に患者はどのような経験をしているかを明らかにするための質的研究を行っている。

II. 臨地実習における評価に関する研究

成人看護実習における学生の自己評価項目を研究の取り組みにより検討した。学生は、実習を重ねるごとに得点が低くなっており、学びが多くなったことで、学生自身の自己評価基準が厳しくなったものと推測される。

自己評価項目に学生の成長が反映するように、ケアリングの視点を増やしていくことを検討している。

「点検・評価」

グループ研究のフィールドが教育の中にとどまっているため、看護実践の場である臨床に研究の対象を広げ看護の質的發展に寄与する必要がある。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 坂田三允, 長瀬英次, 富樫栄子, 後閑容子, 小川恵子, 品川秀子, 井野祐実子, 狩野きみ子, 松本勝代, 藤野彰子, 小林美子. 病院と地域の連携の促進. *Qual Nurs* 2002; 8(7): 35-42.
- 2) 藤野彰子. 看護師の用いる「タッチ」の実践に関する研究—経験豊富なホスピス看護師と経験の少ない看護師との比較—. 女子栄養大学教育学研究室紀要 2003; 5: 21-34.

III. 学会発表

- 1) 阿部三千代, 小柳陽子, 保高由香里, 間瀬由紀, 藤野彰子, 深谷智恵子. 患者の看護実習に対するとらえ方. 日本看護学教育学会第12回学術集会. 札幌, 7月. [日看教会誌 2002; 12: 191]
- 2) 間瀬由紀, 寺崎明美¹⁾, 辻 慶子²⁾, 鷹井樹八子³⁾(¹⁾長崎医大). 喉頭摘出者がセルフヘルプ・グループから得ている支援. 日本看護研究学会第28回学術集会. 横浜, 8月. [日看研会誌 2002; 25(3): 270]
- 3) 間瀬由紀, 保高由香里, 小柳陽子, 阿部三千代, 藤野彰子, 深谷智恵子. 学生の自己評価からみた成人看護実習における到達目標の検討. 日本看護学教育学会第12回学術集会. 札幌, 7月. [日看科会誌 2002; 12: 202]

IV. 著 書

- 1) 藤野彰子. 看護とタッチに関する実践的研究. 東京; 風間書房; 2003.

V. その他

- 1) 間瀬由紀, 藤野彰子. 肺がん患者の看護. *ナーシングカレッジ* 2003; 6(8): 25-37.

- 2) 阿部三千代, 藤野彰子. 気胸患者の看護. *ナーシングカレッジ* 2003; 7(3): 24-37.

老年看護学

教授: 櫻井美代子

講師: 佐藤 玲子

研究概要

老年看護学領域では、高齢者の長時間車椅子による安楽な座位姿勢保持に関する研究と老年看護学実習における看護技術の習得状況について調査を行ない、現在データを分析中である。

櫻井はリハ科のスタッフと一緒に脳血管障害高齢患者の家族を対象に自宅介護受容状況について面接調査を行なっている。

「自己点検・評価」

今年度は講師が1名着任しスタッフが増えたため、老年看護学に関する研究課題の範囲が臨床から地域へと拡大され内容的にも充実していた。

研究業績

III. 学会発表

- 1) 嶋岡雅子, 櫻井美代子. 在宅療養相談室を使用する患者の不安に関する研究. 第91回成医会第三支部例会. 東京, 7月.
- 2) 佐藤玲子, 三橋ひろ子, 鶴田真理. 中規模病院に併設された介護保険サービス事業; 通所リハビリテーション(デイケア)における看護サービスのあり方に関する研究. 第33回日本看護学会地域看護学. 島根, 10月.

IV. 著 書

- 1) 佐藤玲子. 2.4 高齢者ケア施設. 真船拓子, 杉本正子, 園山繁樹, 丸山美和子 編. わかりやすい社会福祉・社会保障. 東京: ヌーベルヒロカワ; 2003. p. 136-44.
- 2) 佐藤玲子. 2(3)事例2 保健師による住民ボランティア活動への支援. 真船拓子, 杉本正子 編. ナースのための地域看護学概論—在宅看護へのかけはし—. 第3版. 東京: ヌーベルヒロカワ; 2003. p. 141-3.
- 3) 佐藤玲子. IV 在宅看護の展開. 真船拓子, 杉本正子 編. 在宅看護—実践をこぼし—. 第3版. 東京: ヌーベルヒロカワ; 2003. p. 68-87.

V. その他

- 1) 佐藤玲子. サービス利用者像を共有化しケアプラン

実現の手がかりにする。Ms. Community 2002; 24: 20-3.

2) 佐藤玲子, 入居者の生活支援として日常介護の延長上に看取りを位置づける。Ms. Community 2002; 25: 20-3.

3) 佐藤玲子, 職員の研修に取り組み介護サービスをチームとして提供する。Ms. Community 2002; 26: 20-3.

4) 佐藤玲子, 高齢者介護に必要な職務能力を評価育成し介護サービスを改善する。Ms. Community 2002; 27: 20-3.

精神看護学

助教授：出口 禎子

講師：松本 弘子

研究概要

I. 医療拒否の強い在宅精神障害者への早期介入に関する研究

～民生委員が在宅精神障害者に関して受ける相談の実態とその援助方法について～

精神障害者に対する早期の介入の必要性が唱えられているが、地域には未治療もしくは治療中断のケースが少なくない。医療拒否の強いケースに関しては保健師や民生委員が発見することが多いという報告がある一方でその実態は明らかになっていない。そこで民生委員が在宅精神障害者に関して受ける相談の実態を明らかにすることを目的として、民生委員がこれまでに精神障害者に関してどのような相談を誰から受け、どのように対応したか民生委員16名に半構成的面接を行った。主な相談者は近隣や本人・家族からであり、相談内容は日常生活の困り事や近隣トラブルに関する苦情であった。民生委員は積極的に役所や保健所、警察等と連携をとり、また精神障害者のみならず家族や周辺の近隣住民への援助もあわせて行っていた。その他適宜様子観察や服薬確認をする中で、幻覚・妄想等の症状に付き合ったり、訴えを聞いて受診を勧める等行っていた。民生委員が在宅精神障害者の再発の兆候を把握し早期に介入することの可能性が示唆された。

「点検・評価」

今年度は新しく、臨地実習に関する学習環境の調査や学童疎開を体験した高齢者を対象に聞き取り調査を開始した。次年度に向けて発表の準備中である。

また教育面では、学生の体験学習の拡大や研究への応用をねらいとして、実習施設に地域の作業所を加えた。

研究業績

III. 学会発表

1) 松本弘子, 医療拒否の強い在宅精神障害者への早期介入に関する研究～民生委員が在宅精神障害者に関して受ける相談の実態とその援助方法について～, 第23回日本社会精神医学会, 盛岡, 3月.

2) 稲井友理子¹⁾, 村上雅昭 (明治学院大), 高橋佳代¹⁾ (NPO 法人みなとネット), 松本弘子, 廣瀬会里 (愛知県立看護), 龍庸之助²⁾, 半田貴士²⁾ (済生会中央病院), 金田知子 (関西福祉大), 山下千代³⁾, 茅野分³⁾, 水野雅文³⁾ (慶応大), 地域における包括的治療介入プログラムの実践とその概要, 第23回日本社会精神医学会, 盛岡, 3月.

IV. 著書

1) 松本弘子, 第3章看護と関係法規 2-2 地域精神保健と関係法規. 杉本正子, 眞船拓子. わかりやすい関係法規. 東京: ヌーヴェルヒロカワ; 2003. p. 184-7.

2) 松本弘子, 第7章1施設内看護と在宅看護. 眞船拓子, 杉本正子. ナースのための地域看護概論, 第3版. 東京: ヌーヴェルヒロカワ; 2003. p. 56-8.

小児看護学

教授：濱中 喜代

研究概要

I. 川崎病に罹患した乳幼児をもつ家族の思い

重田・濱中は乳幼児期に川崎病に罹患した児の家族を対象に、診断前・診断時・退院時・現在の思いや必要なサポートを明らかにする目的で調査を行った。その結果、診断前の不安が最も強く、病気のパンフレットを作成し情報提供すること等のサポートが求められていることが明らかになった。

II. 保育器収容中の低出生体重児の清潔ケアに関する研究

—保育器内沐浴の実態把握を中心に—

濱中・重田は全国のNICU・未熟児室を有する施設で300床以上の総合病院と小児専門病院を対象に、器内沐浴の実施ありには実施に至った経緯、条件、方法、問題点を、なしには清潔ケアの方法、問

題点等を調査した。その結果 121 施設から回答が得られた。器内沐浴ありは約 4 割であったが、問題なく、効果的に実施されており、今後推進されうる方法と確認できた。

「点検・評価」

I. 川崎病の研究に関しては今回母親の意見を中心に考察したが、同様のアンケートを父親にも行っているため、今後さらに今回の結果と比較し考察を深め論文としてまとめていきたい。

II. 今回の保育器内沐浴の実態把握の結果は 22 年前に濱中が吉武らと「未熟児の保育器内における沐浴の検討」という研究を発表した者として興味深いものであった。調査結果をご協力頂いた施設に報告する予定である。それにより未実施の施設にも清潔ケアの方法として活用され、推進されることが期待できる。

小児看護学のテキストの編集に関わることができたことは学習内容の精選や明確化につながり意義深いものであった。今後さらに改訂を重ねよりよいものにしていきたい。

研究業績

II. 総説

- 1) 濱中喜代. 事故を防止する注射の技術と前後のケア (観察を含む): 点滴静脈内注射・側管注. 小児看護学 2002; 25(5): 634-9.
- 2) 濱中喜代, 重田里菜. 子どもによく起こる症状・病気に対する母親の判断力と対応力: 保育所の 0~2 歳児クラスの子どもの母親への調査から. チャイルドヘルス 2002; 5(10): 44-7.

IV. 著書

- 1) 濱中喜代. 第 3 章基本となる小児看護技術 ① コミュニケーション技術. 松尾宣武, 濱中喜代 編. 新体系看護学 29: 小児看護学 ② 健康障害をもつ小児の看護. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 72-8.
- 2) 濱中喜代. 第 3 章基本となる小児看護技術 ③ 診療にともなう援助技術. 松尾宣武, 濱中喜代 編. 新体系看護学 29: 小児看護学 ② 健康障害をもつ小児の看護. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 95-117.
- 3) 濱中喜代. 第 3 章基本となる小児看護技術 ④ 指導技術. 松尾宣武, 濱中喜代 編. 新体系看護学 29: 小児看護学 ② 健康障害をもつ小児の看護. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 118-26.
- 4) 濱中喜代. 第 6 章健康問題・障害の経過の特徴と看護の展開 ② 慢性的経過をたどる健康問題・障害と看護. 松尾宣武, 濱中喜代 編. 新体系看護学 29: 小児看護学 ② 健康障害をもつ小児の看護. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 387-97.

看護学 ② 健康障害をもつ小児の看護. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 387-97.

- 5) 濱中喜代. 第 7 章小児と家族に起こりやすい・直面しやすい状況と看護 ① 治療処置, 検査を受ける小児と家族. 松尾宣武, 濱中喜代 編. 新体系看護学 29: 小児看護学 ② 健康障害をもつ小児の看護. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 415-6.
- 6) 濱中喜代. 第 7 章小児と家族に起こりやすい・直面しやすい状況と看護 ③ 活動制限を必要とする小児と家族. 松尾宣武, 濱中喜代 編. 新体系看護学 29: 小児看護学 ② 健康障害をもつ小児の看護. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 427-34.
- 7) 濱中喜代. 第 7 章小児と家族に起こりやすい・直面しやすい状況と看護 ⑤ 痛みのある小児と家族. 松尾宣武, 濱中喜代 編. 新体系看護学 29: 小児看護学 ② 健康障害をもつ小児の看護. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 443-50.
- 8) 濱中喜代. 第 7 章小児と家族に起こりやすい・直面しやすい状況と看護 ⑩ 病気とともに生活している小児と家族. 松尾宣武, 濱中喜代. 新体系看護学 29: 小児看護学 ② 健康障害をもつ小児の看護. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 485-92.
- 9) 濱中喜代. 第 1 章小児と小児を取り巻く環境. 松尾宣武, 濱中喜代 編. 新体系看護学 28: 小児看護学 ① 小児看護学概論・小児保健. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 2-21.
- 10) 濱中喜代. 第 2 章小児看護の特質. 松尾宣武, 濱中喜代 編. 新体系看護学 28: 小児看護学 ① 小児看護学概論・小児保健. 東京: メヂカルフレンド社; 2002. p. 24-35.

母性看護学

教授: 茅島 江子
助教授: 河野 洋子

研究概要

女性のライフサイクル各時期における様々な健康問題について研究し、看護援助のあり方について考察した。

I. 思春期の性行動の意思決定と性行動に関する認識との関連に関する研究

思春期における性行動の意思決定に、性行動に関する認識がどのように関わっているか、防衛動機理論を用いて分析し、危険な性行動を予防するためには、予防行動に自信をもたせるような知識と技術

を身に付けさせ、性行動を行う相手との対等な関係性の中で性的コミュニケーションをとり、安全な性行動への意思決定ができるように援助する必要性があることを認めた。

II. 低出生体重児の母親の看護者からの情報ニーズと満足度

低出生体重児の母親に対して、看護者が提供する情報について、情報ニーズ、説明頻度、情報に対する満足度を調査した。低出生体重児の母親は、「児の状態に関する説明」のニーズが高く、満足度も高かった。児の体重が2,000g未満の母親は2,000g以上の母親よりも「入院時の説明」のニーズが高く、30歳以上の母親は「育児の説明」ニーズが高く、外向的な性格の母親は「今後の経過説明」に対する満足度が高いことを認めた。

III. POMS 指標を用いた妊産婦の気分の変化に関する研究

妊産婦の気分の変化を初産婦と経産婦で比較し、初産、経産ともに妊娠末期にネガティブな気分が最も強かった。これらの気分には、初産婦では経済的不安、分娩の不安が関連し、経産婦では里帰りしていないことと関連がみられた。また、初産・経産ともに、産後2日目に育児の負担感が強いと、疲労、抑うつ気分が強くなることを認めた。

IV. 不妊に関する性についての日本と中国のウェブサイトの比較

日本と中国のウェブサイトにおける性の悩みの特徴を比較検討し、日本のサイトでは、利用者はほとんど女性で、ピアカウンセリングのように、妊娠しないことに対する周囲からの圧力、性行為における夫の非協力など、女性同士がお互いに悩みを分かち合い、慰め合う形式が多いのに対して、中国のサイトでは、男性の利用者も比較的多く、精子の異常、性行動の不妊への影響など、専門家に相談する形式が多いことを認めた。

V. 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、今年度は対人関係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。

VI. 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、今年度は生活過程に関する母子相互関係への看護について分析中である。

「点検・評価」

思春期に関する研究では、10代の人工妊娠中絶や性感感染症が増加する傾向にあり、予防、問題解決への援助方法について具体的に提案した。今後、思春期におけるセクシュアリティが順調に発達するための援助について、さらに検討していきたい。

妊産婦に関する研究では、妊産婦が周産期を快適に過ごすための援助の基礎的研究として周産期の気分を調査し、妊娠末期にネガティブな気分になることやそれらの気分に影響する要因を明らかにし、妊娠末期のケアを充実させることの必要性を示した。今後も、妊婦の自己効力感など、様々な角度から、妊産婦が快適に周産期を過ごすための基礎的データを集め、具体的な援助方法について検討していく予定である。

低出生体重児に関する研究では、母親がどのような情報を得ているのか、その実態と諸要因との関連を明らかにし、特に、出生時体重が2,000g以下の場合には、入院時の説明をしっかりとる必要があるなど、具体的なケアの改善方法について提案した。

不妊症の女性のセクシュアリティに関する日本と中国の比較研究では、特に、日本は不妊症であることが女性の側の問題として扱われやすく、女性同士がウェブサイトで悩みを分かち合うという特徴を認め、パートナーを含めた援助の必要性が示唆された。今後も、セクシュアリティに関する健康問題と文化的背景との関連について、検討していきたい。

更年期に関する研究では、更年期症状に伴う日常生活での支障の実態を明らかにし、更年期女性のQOLの向上に寄与するための生活指導のあり方を明確にすることを旨とし、今後は対人関係に生じる支障について検討を加え、報告する予定である。

母子相互関係に関する研究は看護学の立場から母子を両者の相互影響の視点で捉えようとする独創的な研究であり、すでに母乳栄養及び育児に関する母子相互関係について原著論文として報告した。今後、生活過程及び健康状態に関する母子相互関係についての成果をまとめ、報告する予定である。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Fujihara S¹⁾, Kayashima K, Ebata Y¹⁾, Chen XF¹⁾, Hidaka R¹⁾, Ogawa K¹⁾ (Int Univ Health Welfare). Comparative study of Japanese and Chinese websites on sexuality related to infertility. The 16th World Congress of Sexology Abstracts Book (CD-ROM) 2003: 2911-29.

III. 学会発表

- 1) 星野真有美(栃木県北健康福祉セ), 茅島江子. 思春期の性行動の意思決定と性行動に関する認識との関連—防衛動機理論を用いて—. 第21回日本思春期学会. 金沢, 8月. [思春期学 2003; 21(1): 36]
- 2) 白沢 恵(日赤看護大), 茅島江子. 低出生体重児の母親の看護者からの情報ニーズと満足度. 第43回日本母性衛生学会. 旭川, 9月. [母性衛生 2002; 43(3): 237]
- 3) 平山恵美子(日赤北海道看護大), 茅島江子. 31 POMS 指標を用いた妊産婦の気分の変化について検討—初産婦・経産婦の比較—. 第43回日本母性衛生学会. 旭川, 9月. [母性衛生 2002; 43(3): 247]

IV. 著書

- 1) 茅島江子. ライフサイクルとセクシュアリティ. 氏家幸子監, 小松美穂子, 山中久美子 編. 母子看護学: 母子看護学原論. 東京: 廣川書店; 2002. p. 105-23.
- 2) 茅島江子. 思春期の健康と看護. 氏家幸子監, 小松美穂子, 茅島江子 編. 母子看護学: 母性看護学. 東京: 廣川書店; 2002. p. 36-45.
- 3) 茅島江子. 母性の看護技術, 成熟期の看護技術. 氏家幸子監, 茅島江子, 小松美穂子 編. 母子看護学: 母子看護技術 I 母性看護技術. 東京: 廣川書店; 2002. p. 3,11-21.
- 4) 河野洋子. II 妊娠期の看護技術. 氏家幸子 監. 母子看護学 母性看護技術. 東京: 廣川書店; 2002. p. 29-83.

V. その他

- 1) 茅島江子. 助産師の名称変更に関する. 公衆衛生ジャーナルさるす 2002; 17: 1.
- 2) 茅島江子, 毛利多恵子(毛利助産所). 社会のニーズを反映する助産師教育について. 全国助産師教育協議会ニューズレター2002; 36: 6.
- 3) 山田里津(二葉看護学院), 佐藤正美(川崎市立看護短大), 茅島江子, 平田昭子(八王子市立看護専門学校), 成瀬かおる(都立板橋看護専門学校), 吉田澄恵(順天堂医療短大). ここを押さえればスラスラ進む「看護研

究」の重要ポイント. ナーシングカレッジ 2002; 6(19): 38-47.

地域看護学

教授: 奥山 則子
助教授: 櫻井 尚子

研究概要

I. ヘルスプロモーションの考えに基づいた地域保健活動の研究

健康な地域づくりを行う住民や, その援助をする保健医療従事者を, 都市部や地方の自治体および地域で支援協働し研究している。奥山は, 高齢者の介護予防や在宅療養者に関する調査研究を行い, 櫻井は, 住民と行政職員がエンパワーメントする保健計画作成に関する研究と, 地域保健と産業保健の連携に関する研究を行っている。

II. 地域看護教育に関する研究

看護学科9・10 回生を対象に, 「私の健康モニタリング」の課題学習の教育効果について研究した。学生達は, 生活を振り返り自己決定した課題を行うことで, 健康課題を解決する難しさを体験し, 保健指導に必要なプロセスを学習できた。また, 今後の教育課題が示唆された。

「点検・評価」

地域看護学では, 地域看護教育の効果に関する研究と地域の人々を対象にしたフィールドワークを伴った臨地支援の研究に努めている。今年度は, 文部科学研究費2件, 厚生科学研究費(分担)1件, 看護学科経常費補助金1件の研究助成金を取得した。

研究業績

I. 原著論文

- 1) 岡本絹子(吉備国際大), 中村由美子(広島県立保健福祉大), 山口三重子(川崎医療福祉大), 奥山則子, 標美奈子(慶応大), 渡部月子(神奈川県立衛生短大). 乳幼児を持つ母親の疲労感と父親の育児参加に関する研究. 小児保健研 2002; 161(5): 692-700.
- 2) 金 壽子¹⁾, 志田岐康子¹⁾, 羽田昭裕¹⁾, 城生弘美¹⁾, 奥山則子, 大津津子(三重大), 川村佐和子¹⁾ (都立保健科学大). 看護専門職の大学院のあり方に関する研究—修士号または博士号取得者の学習ニーズと環境整備—. 東京保健科学会誌 2003; 5(4): 208-16.

- 3) 栗原トヨ子¹⁾, 木之瀬隆¹⁾, 大津慶子¹⁾(¹都立保健科学大), 奥山則子, 酒井蓉子(特養老人ホーム日の出ホーム). 車いす使用高齢者の座位能力と褥創発生の関連. 東京保健科学会誌 2003; 5(4): 2258-62.
- 4) 巴山玉蓮¹⁾, 櫻井尚子, 岡戸順一¹⁾, 星 且二¹⁾(¹都立大). 住民から見た健康手帳の使いやすさに関する研究. 日健教会誌 2002; 10(1-2): 1-8.
- 5) 櫻井尚子, 佐々木美奈子(東大), 河野啓子(東海大), 山口佳子(杏林大), 錦戸典子(聖路加看護大), 荒井澄子(三鷹武蔵野保健所). 市町村の地域活動に焦点を当てた職域保健との連携要因—ヘルスプロモーションの視点からの分析—. 日地域看護会誌 2002; 5(1): 21-7.
- 6) 河野啓子(東海大), 山口佳子(杏林大), 錦戸典子(聖路加看護大), 櫻井尚子, 佐々木美奈子(東大), 荒井澄子(三鷹武蔵野保健所), 倉下美和子(東京都). 地域保健と産業保健の連携事例にみる現状と課題『特集働く人を支える地域と産業の連携』. 保健婦誌 2002; 58(2): 110-6.

II. 総 説

- 1) 櫻井尚子, 巴山玉蓮¹⁾, 渡部月子(神奈川県医療技術短大), 藤原佳典(都老人研), 星 且二¹⁾(¹都立大). ヘルスプロモーションにおける住民参加とエンパワーメント. 日衛誌 2002; 57(2): 490-7.

III. 学会発表

- 1) 奥山則子. 男性介護者の介護状況とセルフヘルプグループへの参加. 日本地域看護学会第5回学術集会. 高知, 6月. [日本地域看護学会第5回学術集会講演集 129]
- 2) 奥山則子, 櫻井尚子, 清水由美子. 健康モニタリング課題からの学生の学び. 第91回成医会第三支部例会. 東京, 7月.
- 3) 櫻井尚子, 佐藤直美(神奈川県藤野町), 藤原佳典(都老人研), 巴山玉蓮¹⁾, 渡部月子(神奈川県立医療技術短大), 星 且二¹⁾(¹都立大). 高齢者のエンパワーメントを支援する学習教材「ときめきエルダー」の開発と評価. 第11回日本健康教育学会. 東京, 8月. [日健教会誌 2002; 10(特別): 164-5]
- 4) 櫻井尚子, 佐藤直美(神奈川県藤野町), 藤原佳典(都老人研), 巴山玉蓮¹⁾, 渡部月子(神奈川県立医療技術短大), 星 且二¹⁾(¹都立大). 高齢者のエンパワーメントを支援する学習媒体「生涯現役宣言」の開発. 第11回日本健康教育学会. 東京, 8月. [日健教会誌 2002; 10(特別): 166-7]
- 5) 栗原トヨ子¹⁾, 木之瀬隆¹⁾, 大津慶子¹⁾(¹都立保健科学大), 奥山則子, 酒井蓉子(特養老人ホーム日の出ホーム). 車いす使用高齢者の座位能力と褥創発生の関連. 第8回東京保健科学学会学術集会. 東京, 9月. [第8回

東京保健科学学会学術集会抄録集 27]

- 6) 木之瀬隆¹⁾, 大津慶子¹⁾, 原トヨ子¹⁾(¹都立保健科学大), 奥山則子. 椅子座位におけるティルト・リクライニング角度変化が姿勢に及ぼす影響. 第8回東京保健科学学会学術集会. 東京, 9月. [第8回東京保健科学学会学術集会抄録集 28]
- 7) 奥山則子, 清水由美子, 渡部月子(神奈川県立医療技術短大), 松村美枝子(荒川区役所). 男性介護者の介護状況～グループインタビューより～. 第61回日本公衆衛生学会総会. さいたま, 10月. [日公衛誌 2002; 49(10 特別): 745]
- 8) 清水由美子, 奥山則子, 渡部月子(神奈川県立医療技術短大), 松村美枝子(荒川区役所). 訪問看護職から見た独身男性介護者の介護状況～グループインタビューより～. 第61回日本公衆衛生学会総会. さいたま, 10月. [日公衛誌 2002; 49(10 特別): 745]
- 9) 渡部月子(神奈川県立医療技術短大), 奥山則子, 清水由美子, 松村美枝子(荒川区役所). 訪問看護職から見た独身女性介護者の介護状況～グループインタビューより～. 第61回日本公衆衛生学会総会. さいたま, 10月. [日公衛誌 2002; 49(10 特別): 719]
- 10) アイビシ¹⁾, 巴山玉蓮¹⁾, 櫻井尚子, 岡戸順一¹⁾, 長谷川明弘¹⁾, 星 且二¹⁾(¹都立大). 日本と中国における高齢者の生活満足度および関連要因に関する比較研究. 第61回日本公衆衛生学会総会. さいたま, 10月. [日公衛誌 2002; 49(10 特別): 780]

IV. 著 書

- 1) 奥山則子. 第7章 家族支援と福祉用具の活用. 小池妙子. 社会福祉選書 12. 介護概論. 東京: 建帛社; 2002. p. 251-68.
- 2) 奥山則子. 第3章-3. リハビリテーションとレクリエーション. 小池妙子. 社会福祉選書 12. 介護概論. 東京: 建帛社; 2002. p. 133-43.
- 3) 櫻井尚子. 5-1. 母子保健指導. 星 且二. 保健必須科目エッセンス 2003年度. 第5版. 大阪: メディカ出版; 2002. p. 78-114.
- 4) 櫻井尚子. 5-5. 障害者(児)保健指導. 星 且二. 保健必須科目エッセンス 2003年度. 第5版. 大阪: メディカ出版; 2002. p. 167-73.
- 5) 櫻井尚子. 6. 機関組織別保健指導. 星 且二. 保健必須科目エッセンス 2003年度. 第5版. 大阪: メディカ出版; 2002. p. 202-22.

V. その他

- 1) 奥山則子. 男性介護者, 独身介護者の介護問題とその支援—平成13-14年度科学研究費補助金 基盤研究(C)(2)研究成果報告書. 2003.
- 2) 櫻井尚子. 保健指導の評価に関する研究. 新開省二.

インターネットおよび情報端末機を用いた中高年期の健康づくり支援システムの開発—平成14年度厚生労働科学研究費補助金 健康科学総合研究事業報告書 2003; 87-93.

- 3) 櫻井尚子他17名. 生活習慣病予防のための地域職域連携保健活動検討会報告書. 厚生労働省健康局総務課保健指導室. 2003.

倫理委員会の年間報告

倫理委員長 高 津 光 洋

本学ではヒトを対象とする医学研究に伴う倫理的・社会的問題をチェックし、またバイオハザードやケミカルハザードを防止するための倫理委員会を設置し審査を行っている。平成14年6月17日に「疫学研究に関する倫理指針」が施行されたため7月30日に大学1号館講堂、11月29日に第三病院森田講堂において慈恵医大医学研究倫理セミナーを開催し「疫学研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理指針」について説明を行った。また、

9月18日に大学西講堂において「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に基づく研究計画の立て方」についての説明会を開催した。

2002年度の申請件数は155件、うち不承認1件、保留9件、取下げ1件であった。前年度と比較して申請件数が27件増加しており、特に臨床研究とヒトゲノム・遺伝子解析研究の増加が顕著である。このため、迅速な審査を行うために11月審査分から事前審査を開始した。

2002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	計
新しい診療手技	14	1	1		16
移植・人工臓器	2				2
人為的受精操作					
その他の臨床研究	86		5	1	92
遺伝子操作	3				3
RI基礎研究					
病原微生物					0
人細胞融合					
人癌細胞	1				1
発癌研究					
遺伝子解析	18		1		19
その他	20		2		22
合計	144	1	9	1	155

学外協同研究

平成 14 年度 学外共同研究費補助金申請一覧表

I. 学外共同研究費補助

所 属	研究代表者	研 究 題 目	申請額
1-1 生理学講座 第 2	栗原 敏教授	筋収縮・弛緩の分子制御機構に関する研究	(50 万円)
1-2 リハビリテーション 医学講座	宮野佐年教授	失語症患者におけるプロソディを重視した リハビリテーション訓練法の確立	(50 万円)
1-3 生化学講座 第 1	大川 清教授	抗がん剤誘導アポトーシスのシグナル伝達 機構と新規抗がん剤への応用	(50 万円)
1-4 生化学講座 第 2	松藤千弥教授	ポリアミンと核酸の共進化	(50 万円)

合 計 200 万円

あ と が き

編集委員長 町 田 勝 彦

東京慈恵会医科大学教育・研究年報、2002年版(第22号)はやや遅れまして刊行の運びとなりました。執筆の労をとられた教授各位、ならびに編集、校正などご尽力いただいた皆様に心からお礼を申し上げます。

本年報は本学の教育・研究体制の拡充強化に役立て、同時に広く慈恵の教育・研究の現況を知っていただくことを目的として大学創設百周年(昭和57年・1982年)を機会に刊行され今日に至っております。

タイトルは教育・研究年報とありますが、教育に関する報告は、教学委員会から発行されている「教学およびカリキュラムニュース」で取り上げられている関係から、本誌にはその要約が記載されているに過ぎません。しかし、本誌における教育に関する報告の充実を、今後図ってゆくことが必要であると思われまふ。研究業績に関しては、年々報告論文数が多くなる傾向にありますことは喜ばしいことです。また、2001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まふ。

毎年のことではありますが、編集、出版のためにご協力いただきました学事課と医学情報センター図書館員諸氏に改めてお礼申し上げます。

平成16年3月1日

編集委員長：町田勝彦

編集委員：高木敬三、北川正路、西澤 勇

エナメル上皮腫	[歯]	208
エネルギー	[生 1]	41
エンパワーメント	[看護学]	283
エトボシド	[血 内]	116
疫学調査	[熱 医]	77
疫学方法論	[環 保 医]	70
液胞	[医 国 領]	281
液性免疫	[D N A]	226
液性拒絶反応	[病院病理]	215
遠位橈尺関節障害	[整 形]	154
炎症性マクロファージ	[微 2]	68
炎症性腸疾患	[臨床医研]	249
延髄	[解 1]	34
E2F1	[D N A]	229
Early ES 細胞	[解 2]	37
early ES-hep 細胞	[解 2]	37
EBM	[環 保 医]	70
Ehrlich 細胞	[微 2]	68
Eker rat	[病 理]	58
embryotrophic factors	[解 2]	37
Endoscopic Sinus Surgery:ESS	[耳 鼻]	189
Endothelin	[臨床研究]	258
Eosinophil cationic protein	[呼 内]	121
	[耳 鼻]	189
ERCP	[内 視]	203
ESWL	[泌]	179

F

ファージ耐性変異株	[微 2]	68
ファルネシル転移酵素	[熱 医]	77
フェナシルエステル	[医 国 領]	280
フィブロネクチン	[微 2]	68
フィトネスレベル	[スポ医研]	272
フォスファチジルコリン	[D D S]	246
フレームシフト促進配列	[生 化 2]	49
フルタミド	[消 内]	86
負帰還系	[生 1]	41
復構	[臨 検 医]	81
副腎	[解 2]	37
副腎外褐色細胞腫	[病 理]	58
副腎皮質刺激ホルモン	[薬 1]	51
副腎皮質束状層細胞	[薬 1]	51
腹腔神経叢ブロック	[内 視]	203
糞線虫	[熱 医]	77
Fabry 病	[病院病理]	215
facial-axis	[歯]	208
FACS 解析	[生 化 2]	49
FGF-1	[解 2]	37
FGF-2	[解 2]	37
FGF ファミリー成長因子	[解 2]	37
FIM	[リ ハ]	198
fluo-3	[生 2]	43
FN 結合領域	[微 2]	68
FnBP	[微 2]	68
Fontan 手術	[心 外]	169

G

ガングリオシド	[腎 内]	95
がん細胞株	[血 内]	116
ガス状試料	[R I]	263
グリア	[解 1]	34
グリオーマ	[D N A]	226
グルタチオン (GSH) 結合 DXR	[生 化 1]	46
グルタミン酸	[解 1]	34
グルタミン酸放出	[神経生理]	238
外反母趾	[整 形]	154
外乱	[体 力]	265
外傷・障害	[スポ医研]	272
顎関節	[歯]	208
顎関節症患者	[歯]	208
学生臨床教育法	[総 診]	124
癌	[臨床医研]	249
含気峰巣	[耳 鼻]	189
月経関連症候群	[精 神]	130
原発性胆汁性肝硬変	[消 内]	86
逆流性食道炎	[健 医]	274
G タンパク質	[熱 医]	77
G-CSF プライミング療法	[血 内]	116
G-CSF 産生性腫瘍	[病院病理]	215
G-CSF 産生腫瘍	[病 理]	58
GABA	[解 1]	34
GAD67-GFP マウス	[神経生理]	238
Gastric Cancer	[臨床研究]	258
gastrin releasing peptide receptor mRNA	[呼 内]	121
	[D N A]	231
GATA-3	[法 医]	75
GC/MS	[呼 内]	121
gefinitib	[呼 内]	121
Gene Chip	[耳 鼻]	189
GH	[解 2]	37
gp120	[微 1]	64
Green Flvorescent Protein (GFP)	[神経生理]	238
Glutathione S-transferase P1-1	[生 化 1]	46

H

ハンドセラピー	[リ ハ]	198
ヘマトクリット値	[宇 宙]	267
ヘロイン	[環 保 医]	70
ヘルペス	[皮]	139
ヘルスプロモーション	[看護学]	283
ヘテロ結合体	[呼 内]	121
ヒストン H2A	[生 化 1]	46
ヒト乳頭腫ウイルス	[皮]	139
ヒト羊膜	[解 2]	37
ヒト由来肝細胞癌株 (FLC5)	[病 理]	58
ホモシスチン	[総 診]	124
ホルモン	[解 2]	37
ホルモン補充療法	[総 診]	124
肺アスペルギローマ	[呼 内]	121
肺癌	[病 理]	58
	[病院病理]	215

	[内 視]	203	標準化重相関係数	[齒]	208
肺胞形成	[呼 内]	121	HCV 抗体陽性リンパ腫	[血 内]	116
肺胞再生	[呼 内]	121	HDL 代謝	[総 診]	124
肺結核	[呼 内]	121	Helicobacter	[微 1]	64
敗血症	[微 1]	64	Helicobacter pylori	[臨 検 医]	81
肺気腫症	[呼 内]	121		[消 内]	86
排尿障害スコア	[泌]	179	Heligmosomoides polygyrus	[熱 医]	77
肺小細胞癌	[呼 内]	121	hemipulp flap	[熟 成]	164
白血病細胞株	[血 内]	116	hemiresektion interposition arthroplasty	[整 形]	154
破骨細胞	[整 形]	154		[整 形]	154
破骨細胞様多核巨細胞	[病 理]	58	HICAV	[整 形]	154
半導体レーザー	[内 視]	203	HIF-1 α	[心 外]	169
汎下垂体機能低下症	[神経病理]	235	histon deacetylase inhibitor	[血 内]	116
反復性肩関節脱臼	[整 形]	154	HIV	[微 1]	64
発生率	[スポ医研]	272	HMG CoA 還元酵素阻害薬	[総 診]	124
発育期	[スポ医研]	272	hOAT1	[腎 内]	95
閉塞性黄疸	[内 視]	203	HPC2/ELAC2 遺伝子	[病 理]	58
閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (OSAHS)					
	[齒]	208			
変異型 β カテニン	[D N A]	226	インピンジメント症候群	[整 形]	154
変異型自殺遺伝子 mu-tk	[外 科]	148	インスリン分泌	[D N A]	222
変異遺伝子	[法 医]	75	インスリン感受性	[薬 治]	256
変異体	[生 化 2]	49	インスリン抵抗性	[薬 治]	256
片側声帯麻痺	[耳 鼻]	189	インターフェロン	[総 診]	124
非平衡緩和法	[医 国 領]	277	インターフェロン γ	[D N A]	226
被包性腹膜硬化症	[病院病理]	215	インターベンショナルラジオロジー	[放]	144
非荷重	[体 力]	265	イソオキサゾリジン	[医 国 領]	280
被殻出血	[リ ハ]	198	胃 MALT 型リンパ腫	[病 理]	58
非結核性抗酸菌症	[呼 内]	121	位置覚	[宇 宙]	267
非骨髄破壊の同種造血幹細胞移植	[泌]	179	遺伝学的スクリーニング	[生 化 2]	49
肥満	[臨 検 医]	81	遺伝性脊髄小脳失調症	[神経病理]	235
	[健 医]	274	遺伝子	[呼 内]	121
被嚢性腹膜硬化症	[腎 内]	95	遺伝子治療	[小 児]	134
脾ペリオシス	[病院病理]	215		[心 外]	169
非小細胞肺癌	[呼 内]	121		[D N A]	222
非ステロイド性抗炎症薬	[薬 1]	51	遺伝子導入	[腎 内]	95
非定型抗精神病薬	[精 神]	130	遺伝子型	[法 医]	75
非天然型アミノ酸	[D D S]	246	遺伝子群	[呼 内]	121
膝 ACL 再建術	[整 形]	154	遺伝子発現プロファイル	[D N A]	222
膝関節内靭帯	[整 形]	154	遺伝子変異	[呼 内]	121
脾臓	[D N A]	232	遺伝子異変マウス	[生 2]	43
補聴器	[耳 鼻]	189	遺伝子解析	[耳 鼻]	189
法医病理学	[法 医]	75	遺伝子研究	[小 児]	134
法医中毒学	[法 医]	75	遺伝子多型	[法 医]	75
包括的医療	[リ ハ]	198		[腎 内]	95
包括的リハビリテーション	[リ ハ]	198		[薬 治]	256
保健師	[看 護 学]	283		[臨床研究]	258
翻訳後脂質修飾	[熱 医]	77	胃癌	[病 理]	58
本態性振戦	[神 内]	92		[内 視]	203
翻訳フレーム維持	[生 化 2]	49	異型上皮巢	[病 理]	58
翻訳フレームシフト	[生 化 2]	49	異形成	[病院病理]	215
放射光	[生 1]	41	医療被爆	[整 形]	154
放射線療法	[耳 鼻]	189	医療情報処理	[環 保 医]	70
副甲状腺ホルモン	[腎 内]	95	移植片対白血病効果	[血 内]	116
腹腔鏡下手術	[泌]	179	移植腎	[病 理]	58
表皮細胞	[耳 鼻]	189		[病院病理]	215

過形成	[病院病理]	215	血管系解析	[解 2]	37
核分裂	[熱 医]	77	血管内治療	[脳 外 科]	158
拡張型心筋症	[総 診]	124	血管内被細胞	[心 外]	169
拡大内視鏡検査	[内 視]	203	血管内照射	[放]	144
核外移行シグナル	[微 1]	64	血管新生	[微 1]	64
核磁気共鳴	[生 1]	41		[心 外]	169
核内封入体	[神経病理]	235	血管腫	[皮]	139
核内移行シグナル	[微 1]	64	腱板損傷	[整形]	154
拡散係数	[リ ハ]	198	健康調査	[環 保 医]	70
拡散強調画像	[泌]	179	健康標語	[健 医]	274
覚醒剤	[法 医]	75	健康習慣	[健 医]	274
核数	[熱 医]	77	肩峰下骨棘	[整形]	154
過マンガン酸カリウム固定法	[医 国 領]	281	肩鎖関節脱臼	[整形]	154
冠動脈	[放]	144	検証の因子分析	[歯]	208
冠動脈バイパス術	[心 外]	169	血清 TG	[臨 検 医]	81
肝炎	[臨床医研]	249	血栓溶解	[脳 外 科]	158
肝不全ブタモデル	[病 理]	58	血圧	[薬 1]	51
肝癌	[D N A]	226		[健 医]	274
	[臨床医研]	249	血液凝固因子	[宇 宙]	267
肝原基	[解 2]	37	血液性状	[スポ医研]	272
冠状動脈	[環 保 医]	70	血液透析	[腎 内]	95
冠状動脈指数	[環 保 医]	70	筋圧痛	[歯]	208
肝硬変	[臨 検 医]	81	筋原線維	[生 1]	41
肝構成細胞	[解 2]	37	筋原線維蛋白	[体 力]	265
幹細胞	[心 外]	169	機能的自立度	[小 児]	134
肝細胞癌	[消 内]	86	機能予後	[リ ハ]	198
肝細胞の移植	[解 2]	37	筋力	[スポ医研]	272
乾癬	[皮]	139	近赤外光	[臨 検 医]	81
関節リウマチ	[整形]	154	近赤外スペクトロメーター	[臨 検 医]	81
間質性膀胱炎	[泌]	179	筋小胞体	[生 2]	43
肝低形成	[生 化 2]	49		[麻 酔]	194
間葉系幹細胞	[D N A]	222	霧状シンチレータ	[R I]	263
肝臓病学	[臨床医研]	249	寄生虫感染	[熱 医]	77
肝臓癌高死亡率	[環 保 医]	70	基質特異性	[熱 医]	77
下肢静脈瘤	[形 成]	164	喫煙	[総 診]	124
活性酸素	[臨床医研]	249		[健 医]	274
褐色細胞腫	[泌]	179	降圧薬	[薬 治]	256
下垂体	[解 2]	37	硬直	[生 1]	41
下垂体腫瘍	[耳 鼻]	189	高度感音難聴	[耳 鼻]	189
川崎病	[小 児]	134	高度好熱菌	[生 化 2]	49
家族構成人数	[リ ハ]	198	抗炎症作用	[薬 1]	51
家族性大腸腺腫症 (FAP)	[消 内]	86	興奮収縮連関	[生 2]	43
	[D N A]	226	口蓋裂	[形 成]	164
家族性若年性痛風腎症	[腎 内]	95	広背筋皮弁	[形 成]	164
経皮的炭酸ガス分圧測定	[麻 酔]	194	抗 HIV 薬	[生 化 2]	49
経胃の内瘻術	[内 視]	203	高位結紮術	[形 成]	164
経口抗癌剤 S-1	[耳 鼻]	189	高次元画像解析	[法 医]	75
経口抗凝固療法 (OAT)	[歯]	208	高次脳機能障害	[リ ハ]	198
経口摂取	[D N A]	231	後腎性腺腫	[病 理]	58
脛骨	[体 力]	265		[病院病理]	215
経乳頭の胆道鏡	[内 視]	203	甲状腺細胞	[解 2]	37
痙攣	[薬 1]	51	硬化療法	[形 成]	164
計測	[解 1]	34	高血圧	[薬 治]	256
系統解析	[熱 医]	77		[健 医]	274
結核	[腎 内]	95	抗菌薬	[薬 1]	51
血管柄付き組織移植	[形 成]	164	骨格筋	[生 1]	41

骨格筋ポンプ	[生 2]	43	急性前骨髄球性白血病	[血 内]	116
口腔内状況	[心 外]	169	急速冷却	[生 2]	43
口腔再建	[スポ医研]	272	KTP レーザー	[形 成]	164
黒質	[形 成]	164			
高屈折率セラミック	[解 1]	34			
呼吸器合併症	[R I]	263			
呼吸理学療法	[リ ハ]	198			
硬膜外併用脊椎麻酔法	[リ ハ]	198			
混合感染	[麻 酔]	194			
昏睡	[微 1]	64			
高尿酸血症	[熱 医]	77			
	[腎 内]	95			
	[健 医]	274			
高温度治療	[泌]	179			
高温環境	[泌]	179			
高齢患者家族の自宅介護受容	[スポ医研]	272			
高齢者造血管悪性腫瘍	[看護学]	283			
抗サイトケラチン抗体 CAM5.2	[看 護 学]	283			
好酸球性副鼻腔炎	[血 内]	116			
好酸球増多	[外 科]	148			
光線過敏症	[耳 鼻]	189			
光線力学療法	[熱 医]	77			
高線量率腔内照射	[皮]	139			
高所環境	[臨床医研]	249			
酵素置換療法	[放]	144			
孤立核	[スポ医研]	272			
	[病院病理]	215			
	[解 1]	34			
	[神経生理]	238			
	[臨 検 医]	81			
	[小 児]	134			
	[法 医]	75			
	[整 形]	154			
	[整 形]	154			
	[体 力]	265			
	[病院病理]	215			
	[整 形]	154			
	[整 形]	154			
	[整 形]	154			
	[D N A]	222			
	[泌]	179			
	[形 成]	164			
	[耳 鼻]	189			
	[D N A]	231			
	[D D S]	246			
	[歯]	208			
	[法 医]	75			
	[スポ医研]	272			
	[看護学]	283			
	[精 神]	130			
	[小 児]	134			
	[生 化 2]	49			
	[病院病理]	215			
	[形 成]	164			
	[生 1]	41			
	[内 視]	203			
	[血 内]	116			
	[小 児]	134			
	[血 内]	116			
	[生 2]	43			
	[形 成]	164			
	[熱 医]	77			
	[臨 検 医]	81			
	[歯]	208			
	[小 児]	134			
	[微 1]	64			
	[形 成]	164			
	[環 保 医]	70			
	[微 2]	68			
	[呼 内]	121			
	[熱 医]	77			
	[整 形]	154			
	[泌]	179			
	[熱 医]	77			
	[生 2]	43			
	[脳 外 科]	158			
	[皮]	139			
	[腎 内]	95			
	[D N A]	229			
	[内 視]	203			
	[解 1]	34			
	[微 1]	64			
	[血 内]	116			
	[生 1]	41			
	[体 力]	265			
	[病院病理]	215			
	[総 診]	124			
	[微 1]	64			
	[R I]	263			
	[精 神]	130			
	[耳 鼻]	189			
	[神経病理]	235			
	[血 内]	116			
	[腎 内]	95			
	[病 理]	58			
	[臨 検 医]	81			
	[病院病理]	215			
	[内 視]	203			
	[法 医]	75			
	[神経生理]	238			
	[臨床医研]	249			
	[小 児]	134			
	[泌]	179			
	[D N A]	231			
	[耳 鼻]	189			
	[整 形]	154			
	[整 形]	154			
	[生 1]	41			
	[消 内]	86			
	[小 児]	134			
	[小 児]	134			

門脈流入フロント	[病 理]	58	内視鏡の乳頭バルーン拡張術	[内 視]	203
森田療法	[精 神]	130	内視鏡の乳頭括約筋切開術	[内 視]	203
無細胞系	[D D S]	246	内視鏡の胆道ドレナージ	[内 視]	203
無作為化比較試験	[薬 治]	256	軟部腫瘍	[放]	144
MC-LR	[環 保 医]	70	難治性呼吸器疾患	[呼 内]	121
MDCT	[放]	144	難聴モデルマウス	[微 1]	64
	[内 視]	203	軟骨下骨髄	[整 形]	154
melanoma differentiation associated gene-7			粘弾性	[生 1]	41
(mda- 7)遺伝子	[外 科]	148	粘液形質	[病 理]	58
MGMT	[微 1]	64	粘膜再生	[耳 鼻]	189
MLH1	[微 1]	64	粘膜裏打ち皮弁	[形 成]	164
modifier gene	[病 理]	58	熱	[生 1]	41
MOR mRNA	[歯]	208	熱流	[神 内]	92
MPTP	[解 1]	34	熱ショック蛋白質 70	[体 力]	265
MRCP	[内 視]	203	熱帯熱マラリア	[熱 医]	77
MR ガイド下経皮的凍結療法	[泌]	179	二分脊椎	[脳 外 科]	158
MRI	[放]	144	日常生活障害	[歯]	208
	[泌]	179	二次元電気泳動	[臨 検 医]	81
	[リ ハ]	198	二次性副甲状腺機能亢進症	[臨床研究]	258
mRNA	[生 化 2]	49	二次造血	[生 化 2]	49
MRSA	[腎 内]	95	二重ノックアウトマウス	[生 化 2]	49
MR スペクトロスコープ	[泌]	179	認知機能	[神 内]	92
MS-CT	[歯]	208	認知行動療法	[精 神]	130
	[環 保 医]	70	認知障害	[リ ハ]	198
MSH2	[微 1]	64	二輪車事故	[法 医]	75
MSH3	[微 1]	64	二量体	[D D S]	246
MSH6	[微 1]	64	脳外傷	[リ ハ]	198
Mt 異常症	[病 理]	58	脳波	[臨 検 医]	81
multi-bendingscope	[内 視]	203		[精 神]	130
Multidetector-row CT arthrography			嚢胞性線維症	[呼 内]	121
	[整 形]	154		[D N A]	222
Multidetector-row CT (MDCT)	[消 内]	86	脳血管系分布	[解 2]	37
			脳血管攣縮	[脳 外 科]	158
			脳血管性痴呆	[神 内]	92
				[精 神]	130
				[放]	144
			脳血流	[リ ハ]	198
			脳血流量	[解 2]	37
			脳の組織構築	[熱 医]	77
			嚢子	[リ ハ]	198
			脳卒中	[リ ハ]	198
			脳損傷	[リ ハ]	198
			脳スライス	[神 經 生 理]	238
			尿中ペントシジン	[スポ医研]	272
			尿路結石	[泌]	179
			乳房再建	[形 成]	164
			乳癌	[放]	144
			乳がん	[D N A]	229
			乳腺良悪境界病変	[病 理]	58
			乳幼児突然死	[法 医]	75
			乳幼児突然死症候群	[法 医]	75
			NAP-1	[生 化 1]	46
			Nephrin	[腎 内]	95
			nestin	[神 經 生 理]	238
			NIH/3T3 細胞	[微 2]	68
			Nippostrongylus brasiliensis	[熱 医]	77
			NOD/SCID マウス	[腎 内]	95
N					
ナビゲーション	[高 医 研]	242			
ナビゲーションシステム	[耳 鼻]	189			
ナノ粒子	[D D S]	246			
ナノスフェア	[D D S]	246			
ナノステロイド製剤	[D D S]	246			
ナノテクノロジー	[D D S]	246			
ニホンザル	[D N A]	231			
ニコチン	[環 保 医]	70			
	[呼 内]	121			
ニトロソウレア	[微 1]	64			
ノックアウトマウス	[生 化 2]	49			
	[微 1]	64			
ヌクレオチド受容体	[薬 1]	51			
内分泌疾患	[小 児]	134			
内因性マリファナ様物質	[D N A]	232			
内臓中膜複合体	[臨 検 医]	81			
内軟骨骨化	[整 形]	154			
内視鏡ロボット	[高 医 研]	242			
内視鏡下手術	[脳 外 科]	158			
内視鏡的経鼻胆道ドレナージ	[内 視]	203			
内視鏡的粘膜切除	[高 医 研]	242			
内視鏡的粘膜切除術	[内 視]	203			

Noggin	[腎 内]	95	PAID	[総 診]	124
			PCR	[微 2]	68
			PEIT	[消 内]	86
			Percutaneous Endoscopic Enterostomy	[内 視]	203
			Percutaneous Endoscopic Gastrostomy	[内 視]	203
			Peroxisome proliferators activated receptor (PPAR)	[外 科]	148
			PET	[神 内]	92
			Peyronie 病	[泌]	179
			Pfeiffer 症候群	[形 成]	164
			pH	[生 1]	41
			pharmacogenomics	[薬 治]	256
			Photo recall 様現象	[皮]	139
			PI 3-kinase	[解 2]	37
			piperacillin	[腎 内]	95
			PLA	[D D S]	246
			PLGA	[D D S]	246
			PML-RAR α キメラ遺伝子	[血 内]	116
			PMS2	[微 1]	64
			Post Tetanic Potentiation	[生 1]	41
			PPAR γ リガンド	[消 内]	86
			pre β 1 HDL	[総 診]	124
			Prelaminated Flap	[形 成]	164
			Problem based learning	[総 診]	124
			progastrin-releasing peptide	[呼 内]	121
			proGRP mRNA subtype	[呼 内]	121
			promyelocytic leukemia protein	[神経病理]	235
			protein kinase C	[生 2]	43
			PSG	[呼 内]	121
			Pt (IV) 錯体	[医 国 領]	280
			PT-INR	[歯]	208
			pteridine	[腎 内]	95
				Q	
			QOL	[総 診]	124
			Q スイッチルビーレーザー	[形 成]	164
				R	
			ラジアルフロー型バイオリアクター (RFB)	[臨 検 医]	81
				[消 内]	86
			ラジオ波焼灼治療	[放]	144
			ラミブジン	[消 内]	86
			ラミニン A 鎖	[形 成]	164
			ランダム配列ライブラリー	[生 化 2]	49
			ランダム化比較試験	[血 内]	116
			ラテックスアレルギー	[皮]	139
			レチノイン酸	[血 内]	116
				[呼 内]	121
			レニン	[薬 治]	256
			レプチン	[解 2]	37
			レプチンリセプター	[解 2]	37
			レトロウイルス	[生 化 2]	49
				[腎 内]	95
O					
μ オピオイド受容体 (MOR)	[歯]	208			
オブソニン	[微 2]	68			
オリゴDNA	[D N A]	231			
オリゴペプチド	[薬 1]	51			
オリザリン	[熱 医]	77			
オルニチン脱炭酸酵素	[生 1]	41			
	[生 化 2]	49			
オートファジー	[医 国 領]	281			
オートクライン因子	[解 2]	37			
温度覚	[神 内]	92			
温度感受性	[R 1]	263			
音響分析	[耳 鼻]	189			
音声嚥下機能	[耳 鼻]	189			
音声指導	[耳 鼻]	189			
温浴	[体 力]	265			
黄色ブドウ球菌	[微 2]	68			
	[R 1]	263			
黄色ブドウ球菌性熱傷様表皮剥奪素	[臨 検 医]	81			
太田母斑	[皮]	139			
	[形 成]	164			
ODC 安定化	[生 化 2]	49			
Oesophageal Squamous Cell Carcinoma	[臨床研究]	258			
off-pump 冠動脈バイパス術	[心 外]	169			
OGTT	[臨 検 医]	81			
optical coherence tomography	[内 視]	203			
Osteoprotegerin	[腎 内]	95			
P					
パッチクランプ	[解 1]	34			
	[神経生理]	238			
パッチクランプ法	[生 2]	43			
パーキンソン病	[神 内]	92			
	[放]	144			
パラボリックフライト	[宇 宙]	267			
パスボックス	[微 1]	64			
プライマリケア	[総 診]	124			
プラスチックステント	[内 視]	203			
プレサイトカイン	[D N A]	231			
プログラム細胞死	[医 国 領]	281			
プロテオーム	[生 化 2]	49			
ペプチド療法	[D N A]	231			
ポリアミン	[生 1]	41			
	[生 化 2]	49			
ポリアミン輸送系	[生 化 2]	49			
ポリ乳酸製靱帯補強材	[整 形]	154			
P19CL6 幹細胞	[生 2]	43			
p2 ¹ Cip1/WAF1	[D N A]	226			
p2 ¹ C1P1	[D N A]	229			
P2X 受容体	[神経生理]	238			
p53	[病院病理]	215			
p57KIP	[病 理]	58			
	[病院病理]	215			

赤血球系造血細胞	[生化 2]	49	質量分析	[生化 2]	49
線維芽細胞	[微 2]	68	質的研究	[精神]	130
線維性架橋形成	[病理]	58	視野計	[健医]	274
染色体異常	[環保医]	70	消化器病学	[臨床医研]	249
穿刺術ナビゲーションシステム	[高医研]	242	消化器癌	[微 1]	64
先天異常	[形成]	164	消化器疾患	[小児]	134
先天性両側精管欠損症	[呼内]	121	小核試験	[環保医]	70
先天性両側性精管欠損症	[DNA]	222	食道癌	[リハ]	198
先天性心疾患	[小児]	134		[内視]	203
先天代謝異常症	[小児]	134	食道静脈瘤	[内視]	203
穿通枝皮弁	[形成]	164	食後高脂血症	[総診]	124
摂食困難な食品	[歯]	208	職業性ストレス	[環保医]	70
摂食障害	[環保医]	70	暑熱対策	[スポ医研]	272
	[精神]	130	小児行動	[臨床研究]	258
摂食障害程度	[歯]	208	小児糖尿病	[環保医]	70
脂肪重量	[臨検医]	81	硝酸セリウム (IV) アンモニウム	[医国領]	280
歯原性角化嚢胞	[歯]	208	小線源放射線治療	[泌]	179
子午反射	[生 1]	41	手動制御	[宇宙]	267
視覚性事象関連電位	[神内]	92	手術シミュレーション	[高医研]	242
色素レーザー	[形成]	164	周期的伸展刺激装置	[整形]	154
子宮頸癌	[放]	144	宿主免疫	[総診]	124
子宮内発育遅延	[DNA]	222	終末期医療	[総診]	124
子宮内膜癌	[病院病理]	215	終末呼気炭酸ガス分圧測定	[麻酔]	194
子宮内膜癌肉腫	[病理]	58	珠心	[医国領]	281
子宮内膜間質肉腫	[病理]	58	出生前治療	[DNA]	222
糸球体腎炎	[DNA]	222	終夜ポリグラフ検査	[耳鼻]	189
姉妹染色分体分離	[DNA]	222	腫瘍免疫療法	[DNA]	226
深部静脈血栓症	[宇宙]	267	僧帽弁形成術	[心外]	169
新 GCP	[薬治]	256	阻害剤	[熱医]	77
神経幹細胞	[神経生理]	238	早期大腸癌	[内視]	203
心血管合併症	[呼内]	121	早期胞状奇胎	[病理]	58
神経毒性	[環保医]	70		[病院病理]	215
神経芽細胞腫	[臨床研究]	258	早期自立度予測基準	[リハ]	198
神経幹細胞	[DNA]	222	速筋	[体力]	265
神経ネットワーク	[解 1]	34	組織幹細胞	[解 2]	37
神経細胞	[解 2]	37	組織再生	[整形]	154
神経細胞核内封入体病	[神経病理]	235	創傷治癒	[形成]	164
神経線維腫症	[皮]	139	双胎	[臨床研究]	258
神経新生	[神経生理]	238	総胆管結石	[内視]	203
神経症	[環保医]	70	総胆管結核肺炎	[消内]	86
心筋分化	[生 2]	43	膀胱癌	[内視]	203
心筋保護	[心外]	169	膀胱性嚢胞	[内視]	203
心筋梗塞	[微 1]	64	睡眠時無呼吸症候群	[呼内]	121
心筋細胞	[解 2]	37		[精神]	130
	[薬 1]	51		[耳鼻]	189
心筋症	[臨検医]	81	水頭症	[脳外科]	158
進行性多巣性白質脳症	[神経病理]	235	水溶性薬物	[DD S]	246
唇裂	[形成]	164	数理モデル	[生 1]	41
滲出性中耳炎	[耳鼻]	189	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	[生化 2]	49
身体平衡	[耳鼻]	189	sentinel node navigation surgery	[病理]	58
心臓カテーテル	[臨検医]	81	Ser217Leu	[病理]	58
歯性上顎洞炎	[歯]	208	SERCA2a	[生 2]	43
指尖容積脈波	[環保医]	70	SF-25	[臨床医研]	249
脂質代謝異常	[健医]	274	SF-36	[総診]	124
視床下部	[解 2]	37	SIDS	[法医]	75
視床出血	[リハ]	198	silent period	[体力]	265

東京慈恵会医科大学 教育・研究年報

第22号 (平成14年4月～平成15年3月)
(2002年4月～2003年3月)

〔非売品〕

平成16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)

